Камкин А.Г., Киселева И.С.

Атлас по физиологии

Том 2

http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970424193.html
448 с.: ил. - ISBN 978-5-9704-2419-3.

Год издания 2013

Оглавление

Аннотация

В атласе не только даны представления о функциях организма, но и показаны механизмы этих функций на органном, тканевом, клеточном, мембранном и молекулярном уровнях, изложенные на основе современных научных представлений. Содержание атласа соответствует примерным программам по физиологии. Атлас включает 10 основных разделов по физиологии (общая физиология возбудимых тканей, вторичные мессенджеры, физиология синапсов, физиология мышц, физиология нервной системы, сердечно-сосудистая система, физиология дыхания, физиология крови, выделительная система и физиология пищеварения). В настоящем издании рисунки, наглядно иллюстрирующие механизмы различных функций организма, сопровождаются также и их подробным описанием. Атлас предназначен студентам медицинских и биологических вузов и факультетов, преподавателям, аспирантам, научным работникам. Он будет полезен врачам и ординаторам, желающим расширить свой научный кругозор. ГрифГриф УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России

Список аббревиатур

АГ - антиген

АДГ - антидиуретический гормон АПК - антиген-презентирующая клетка АРП - абсолютный рефрактерный период АТФ - аденозинтрифосфат АЦХ - ацетилхолин

ВИП - вазоактивный интестинальный пептид ДВ - длина волны

КОД - коллоидно-осмотическое давление

ЗПД - задержанная постдеполяризация

МПД - монофазный потенциал действия

ОРП - относительный рефрактерный период

ПКА - протеинкиназа А

ПКС - протеинкиназа С

ПКG - протеинкиназа G

РПД - ранняя постдеполяризация

СП - скорость проведения

СПВ - скорость пульсовой вены

СПР - саркоплазматический ретикулум

ТГЗТ - лимфоциты гиперчувствительности замедленного типа

ФДЭ - фосфодиэстераза

АМФ -циклический АМФ

ГМФ - циклический

ЦНС - центральная нервная система

ЭДС - электродвижущая сила

ЭПР - эндоплазматический ретикулум

ЭРП - эффективный рефрактерный период

АС - *aconitine* (аконитин)

APD - длительность потенциала действия

APUD - *Amine Precurcors Uptake and Decarboxylating system* (клетки, составляющие диффузную нейроэндокриннную систему. Они вырабатывают пептиды, содержащие амины, которые способны захватывать предшественников аминов и их декарбоксилировать. Вся эта система носит название

APUDsystem) AV - атриовентрикулярный узел

CCK - холецистокинин

CGPR - *calcitonin gene-related peptide* (кальцитонин-ген-связанный пептид) DAG - диацилглицерол

EGF - *epidermal growth factor* (эпидермальный фактор роста) FRC - функциональная остаточная емкость легких

GIP -*glucose-dependent insulin-releasing peptide* (глюкозозависимый инсулиноосвобождающий пептид)

GLUT2 -*glucose transporter 2* (переносчик глюкозы тип 2)

GP - гликопротеин

GPR - *gastrin-releasing peptide* (гастрин-рилизинг-пептид (бомбезин)) Hb - гемоглобин

HDL - липопротеин высокой плотности

HLA - *human leukocyte antigen* (лейкоцитарный антиген человека)

Igf - инсулиноподобный фактор роста IgA - иммуноглобулин A

IL - интерлейкин IP3 - инозитол-1,4,5-трифосфат

JGA - юкстагломерулярный аппарат

LDL - литопротеин низкой плотности (ЛНП)

MAP - митоген-активирующий протеин MetHb - метгемоглобин

MRNA - матричная РНК

MRP2 - *multi-drug-resistance protein, typ 2* NGF - *nerve growth factor* (фактор роста нервов)

NPY - нитропептид Y

NTS - *nucleus of the tractus soletarius* (ядро солитарноготракта)

OATP - *organic anion-transporting polypeptide* (транспортный полипептид органических анионов)

PAF - *platelet activating factor* (фактор активации тромбоцитов)

RV - остаточный объем

S1 - проксимальный извитой каналец

S2 - проксимальный прямой каналец

SAC - *stretch-activated channels* (каналы, активирующиеся при растяжении клетки)

SAD - *stretch-activated depolarization* (активируемая растяжением деполяризация)

SID -*stretch-induced depolarization* (активируе- мая/индуцируемая растяжением деполяризация)

SIH - соматостатин (СИГ)

RNA - транспортная РНК

TSC - *thiazid-sensitive co-transporter* (тиазидсенситивный ко-транспортер)

Глава 1 Физиология сердца

1.1 Общие представления

Кровеносная система служит для доставки к тканям необходимых веществ и их распределения и для удаления побочных продуктов обмена веществ. Кровеносная система принимает участие в механизмах поддержания гомеостаза, таких как регуляция температуры тела, поддержание баланса жидкости в организме, регулирование снабжения клеток кислородом и питательными веществами при различных физиологических состояниях организма.

Сердечно-сосудистая система состоит из насоса - сердца, системы распределяющих и собирающих трубок -кровеносных сосудов и обширной системы тонких сосудов, обеспечивающих быстрый обмен веществ между тканями и сосудами - капилляров. Поступление крови к тканям регулируется определенными механизмами, и эти регулирующие механизмы способны удовлетворять меняющиеся потребности различных тканей в соответствии с различными физиологическими и патологическими состояниями.

Сердце

Сердце (рис. 6-1 А) состоит из двух последовательных насосов (рис. 6-1 Б): один насос проталкивает кровь через легкие для обеспечения обмена кислорода и углекислого газа. Это так называемая легочная циркуляцияили легочный круг кровообращения. Через другой насос кровь движется ко всем остальным тканям тела. Этосистемная циркуляция. Кровь может двигаться через сердце только в одном направлении. Одностороннее движение крови через сердце обеспечивается соответствующим устройством створок клапанов. Хотя сердечный выброс имеет прерывистый или пульсирующий характер, к тканям тела (на периферию) кровь движется сплошным (непрерывным) потоком за счет растяжения аорты и ее ветвей во время сокращения желудочков (систола) и за счет эластической тяги стенок крупных артерий при поступательном проталкивании крови во время релаксации желудочков (диастола).

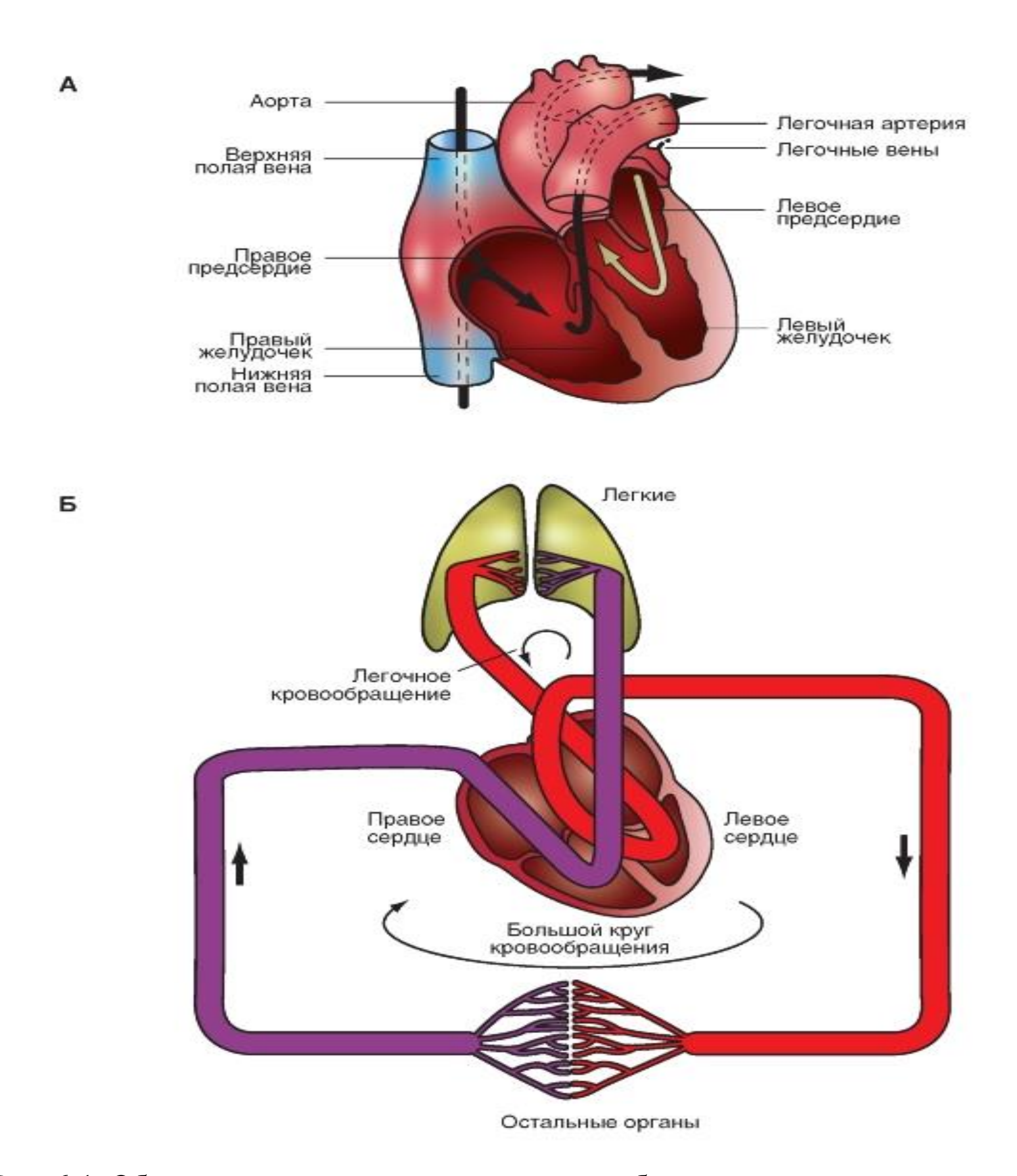


Рис. 6-1. Общие представления о системе кровообращения.

А - камеры сердца и магистральные сосуды. Б - взаимосвязь камер сердца с большим и малым кругами кровообращения. Стрелки указывают направления кровотока

Структура сердечно-сосудистой системы

Кровь, поступающая в правый желудочек из правого предсердия, через легочную артерию прокачивается в систему артерий легких под давлением, равным в среднем одной седьмой давления в артериях большого круга кровообращения. Затем кровь проходит через легочные капилляры, где она освобождается от углекислого газа и насыщается кислородом. Обогащенная кислородом кровь возвращается через легочные вены в левое предсердие и затем в левый желудочек. Далее она прокачивается левым желудочком в аорту. Кровь быстро движется через аорту и ее артериальные ветви. По мере приближения к периферии диаметр этих ветвей уменьшается. Также меняются и гистологические характеристики тканей стенок сосудов. Стенки аорты и крупных артерий содержат преимущественно эластическую ткань, тогда как стенки периферических артерий содержат больше мышечной ткани, а в стенках артериол преобладает мышечный слой. От каждой артериолы отходит много капилляров. Общая площадь поперечного сечения капиллярного русла весьма значительна, несмотря на то что площадь поперечного сечения отдельного капилляра меньше площади отдельной артериолы.

Возвращаясь из капилляров к сердцу, кровь проходит через венулы, затем через вены все большего размера. Ближе к сердцу количество вен уменьшается, меняются толщина и строение стенок вен, уменьшается общая площадь поперечного сечения венозного русла. Кровь в сердце поступает по двум полым венам - верхней и нижней. Обе впадают в правое предсердие. Оттуда кровь поступает в правый желудочек.

Таким образом, большой круг кровообращения начинается аортой, выходящей из левого желудочка и заканчивается двумя полыми венами, впадающими в правое предсердие. Малый круг кровообращения начинается легочной артерией, выходящей из правого желудочка, и заканчивается четырьмя легочными венами, впадающими в левое предсердие. При нормальном кровообращении в здоровом организме общий объем крови остается постоянным, и увеличение объема крови в одном участке должно сопровождаться уменьшением объема крови в другом. Тем не менее распределение циркулирующей крови по различным участкам тела определяется сердечным выбросом левого желудочка и состоянием сократительной способности резистивных сосудов (артериол), расположенных в этих участках. Система кровообращения состоит из последовательно и параллельно расположенных каналов - сосудов (рис. 6-2). Такое расположение оказывает значительное влияние на показатели сопротивления сосудов, давления и движения крови в кровеносных сосудах.

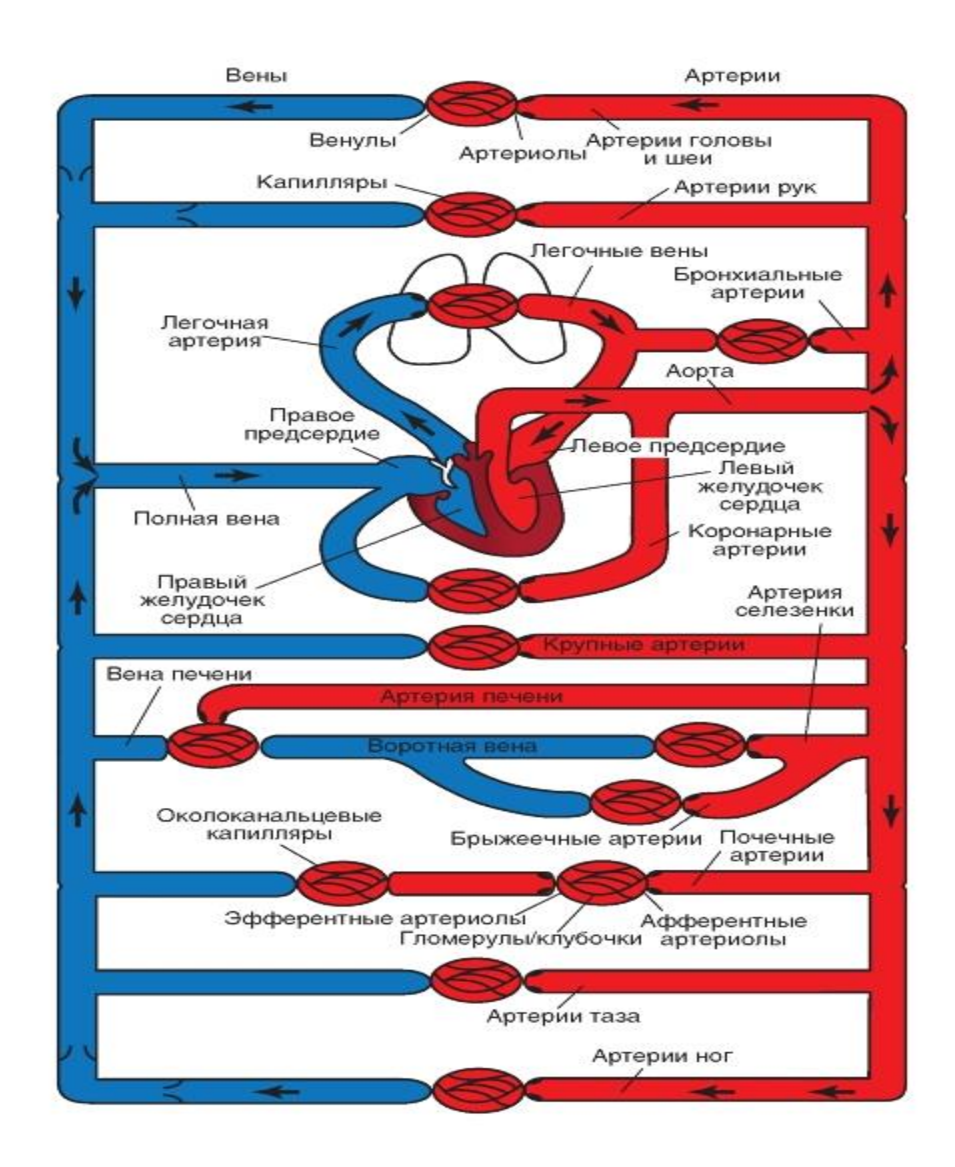


Рис. 6-2. Кровеносные сосуды.

На рисунке изображены большой (красным) и малый (синим) круги кровообращения с параллельным и последовательным расположением кровеносных сосудов. Капилляры изображены тонкими линиями

Типы и характеристика потенциалов действия кардиомиоцитов

Изменения потенциала, отводимого от типичного мышечного волокна желудочка, показаны на рис. 6-3 А. Когда два электрода помещены в раствор электролита рядом с полоской покоящейся сердечной мышцы, то между этими двумя электродами не регистрируется разность потенциалов (точка а). В точке b, когда один из электродов введен внутрь мышечного волокна сердца, измерительный прибор мгновенно регистрирует разность потенциалов (V_m) между внутренней и внешней стороной клеточной мембраны. Потенциал внутри клетки примерно на -90 мВ ниже, чем у окружающей среды. В точке *c* клетка желудочка возбуждается электрическим стимулом, и клеточная мембрана быстро деполяризуется. Во время деполяризации разность потенциалов фактически меняет знак таким образом, что потенциал внутри клетки превышает таковой снаружи приблизительно на 20 мВ. Быстрое нарастание потенциала действия обозначается как фаза 0. За нарастанием мгновенно следует короткий период частичной ранней реполяризации (фаза 1) и затем плато (фаза 2), которое удерживается приблизительно от 0,1 до 0,2 с. Мембрана затем реполяризуется (фаза 3) до тех пор, пока поляризация снова не достигнет (в точке е) состояния покоя (фаза 4). Окончательная реполяризация (фаза 3) развивается более медленно, чем деполяризация (фаза 0).

В сердце регистрируют два основных типа по-тенциалов действия, которые показаны на рис. 6-3. Один тип,быстрый ответ (рис. 6-3 А), возникает в рабочих миоцитах предсердий и желудочков и в специализированных проводящих волокнах (волокна Пуркинье сердца). Другой тип потенциала действия, медленный ответ (рис. 6-3 Б), встречается в синоатриальном (SA) узле, области естественного водителя ритма сердца, и в атриовентрикулярном (AV) узле, специализированной ткани, проводящей импульсы сердца из предсердий в желудочки. Сравним эти два принципиальных типа потенциалов действия (рис. 6-3). Потенциал покоя (фаза 4) у быстрого ответа значительно более отрицателен, чем потенциал покоя у медленного ответа. Кроме этого, крутизна нарастания (фаза 0), амплитуда потенциала действия и величина овершута быстрого ответа больше, чем медленного ответа. Амплитуда потенциала действия и крутизна нарастания являются важными факторами, определяющими то, как быстро будет распространяться потенциал действия. В ткани сердца с медленным ответом потенциал действия распространяется более медленно, чем в ткани сердца с быстрым ответом. К тому же проведение возбуждения, скорее всего, будет заблокировано в сердечной ткани с медленным ответом, а не в ткани с быстрым ответом. Медленное проведение и склонность к блоку проведения увеличивает вероятность развития некоторых нарушений ритма.

В точке *c* клетка желудочка возбуждается электрическим стимулом, и клеточная мембрана быстро деполяризуется. Во время деполяризации разность потенциалов фактически меняет знак таким образом, что потенциал внутри клетки превышает таковой снаружи приблизительно на 20 мВ. Быстрое нарастание потенциала действия обозначается как фаза 0. За нарастанием мгновенно следует короткий период частичной ранней реполяризации (фаза 1) и затем плато (фаза 2), которое удерживается приблизительно от 0,1 до 0,2 с. Мембрана затем реполяризуется (фаза 3) до тех пор, пока поляризация снова не достигнет (в точке е) состояния покоя (фаза 4). Окончательная реполяризация (фаза 3) развивается более медленно, чем деполяризация (фаза 0).

В сердце регистрируют два основных типа по-тенциалов действия, которые показаны на рис. 6-3. Один тип,быстрый ответ (рис. 6-3 А), возникает в рабочих миоцитах предсердий и желудочков и в специализированных проводящих волокнах (волокна Пуркинье сердца). Другой тип потенциала действия, медленный ответ (рис. 6-3 Б),

встречается в синоатриальном (SA) узле, области естественного водителя ритма сердца, и в атриовентрикулярном (AV) узле, специализированной ткани, проводящей импульсы сердца из предсердий в желудочки.

Сравним эти два принципиальных типа потенциалов действия (рис. 6-3). Потенциал покоя (фаза 4) у быстрого ответа значительно более отрицателен, чем потенциал покоя у медленного ответа. Кроме этого, крутизна нарастания (фаза 0), амплитуда потенциала действия и величина овершута быстрого ответа больше, чем медленного ответа. Амплитуда потенциала действия и крутизна нарастания являются важными факторами, определяющими то, как быстро будет распространяться потенциал действия. В ткани сердца с медленным ответом потенциал действия распространяется более медленно, чем в ткани сердца с быстрым ответом. К тому же проведение возбуждения, скорее всего, будет заблокировано в сердечной ткани с медленным ответом, а не в ткани с быстрым ответом. Медленное проведение и склонность к блоку проведения увеличивает вероятность развития некоторых нарушений ритма. Далее на панелях представлены типичные потенциалы действия, зарегистрированные от клеток SA-узла (В),предсердия (Г) и желудочка (Д). Заметьте, что нумерация фаз потенциала действия дана в соответствии с международными принципами.

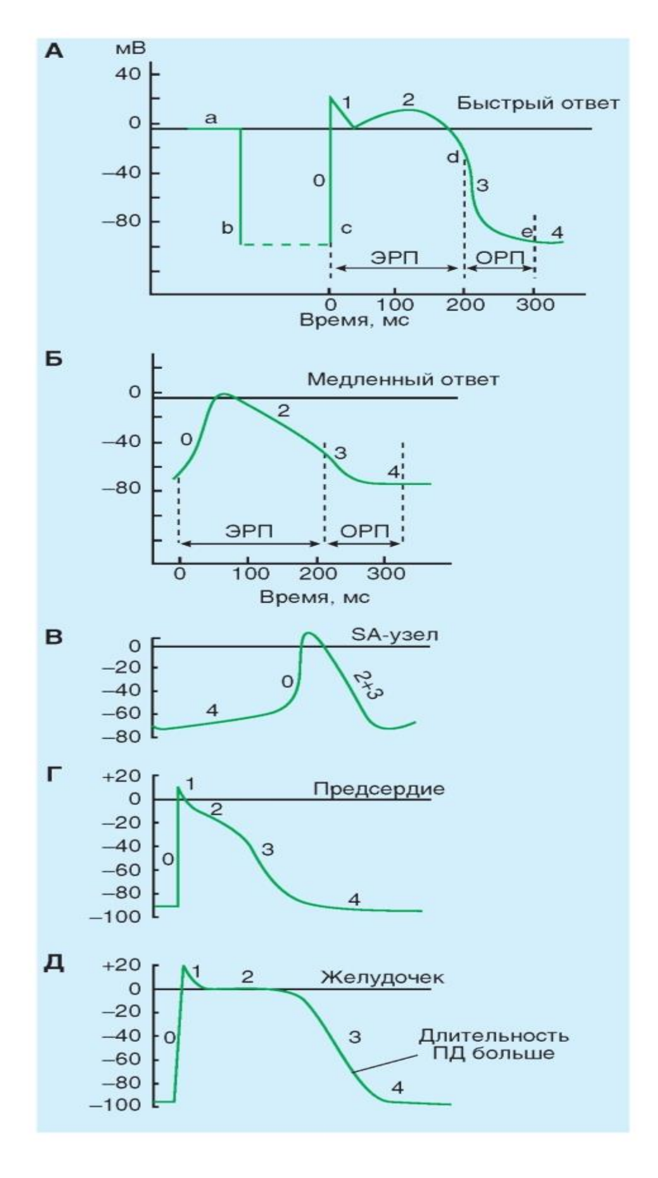


Рис. 6-3. Изменения трансмембранного потенциала, отводимого от сердечных волокон с быстрым и медленным ответом в изолированной сердечной ткани, помещенной в раствор электролита.

А - во время *a* микроэлектрод был в растворе, который окружает сердечное волокно. Во время *b*микроэлектрод вошел в клетку. Во время *c* возник потенциал действия в волокне, в которое введен микроэлектрод. Время от *c* до *d* представляет собой фазу абсолютной рефрактерности или эффективный рефрактерный период (ЭРП), а время от *d* до *e* представляет относительный рефрактерный период (ОРП). Б - потенциал действия, отводимый от сердечного волокна с медленным ответом. Обратите внимание на то, что по сравнению с волокном, в котором был зарегистрирован быстрый ответ, потенциал покоя медленного волокна менее негативен, фаза *0* (нарастание) потенциала действия менее крутая, амплитуда потенциала действия меньше, фаза *1* отсутствует и ОРП продолжается в значительной мере и в течение фазы *4,* после того как волокно полностью реполяризовалось.

На панелях В, Г, Д продемонстрированы типичные потенциалы действия, зарегистрированные от клеток СА-узла (В), предсердия (Г) и желудочка (Д). Развертка в В составляет половину от таковой в Г или Д

Типы ионных токов, формирующие фазы ПД рабочего кардиомиоцита

Потенциал покоя рабочего кардиомиоцита (V_m) составляет примерно -90 мВ. Когда потенциал покоя рабочего кардиомиоцита внезапно изменяется до порогового уровня, равного примерно -65 мВ, свойства клеточной мембраны резко изменяются.

Ионы Na+ входят в кардиомиоциты через существующие в мембране селективные быстрые Na^+-каналы. Быстрая деполяризация - фаза 0 - связана с входом ионов Na^+ в кардиомиоцит за счет резкого увеличения G_{Na}. По мере того как Na^+ стремительно входит в клетку сердца в течение фазы 0, отрицательные заряды внутри клетки нейтрализуются, и V_m становится менее отрицательным. Когда V_m падает до нуля, электростатическая сила, необходимая для перемещения Na^+ в клетку, перестает существовать. Тем не менее пока быстрые Na^+-каналы открыты, Na^+ продолжает поступать в клетку из-за большого концентрационного градиента. Это пролонгирование входящего Na+ тока приводит к тому, что внутренняя часть клетки становится заряженной положительно. Эта реверсия полярности мембраны и есть так называемый овершут потенциала действия сердца. Такая реверсия электростатического градиента будет, конечно, способствовать ограничению входа дополнительного Na^+. Тем не менее на протяжении всего времени, когда направленные внутрь химические силы превосходят направленные вовне электростатические силы, результирующий поток Na^+ направлен внутрь, хотя скорость, с которой Na^+ поступает в клетку, уменьшается. Поскольку быстрые Na^+-каналы являются потенциал-управляемыми, они инактивируются при определенном потенциале и фаза 0 завершится (рис. 6-4).

Далее наступает фаза 1 - ранняя реполяризация. Реполяризация происходит быстро вследствие активации транзиторного выходящего тока (I_{to}) создаваемого главным образом K^+. Активация K+-каналов во время фазы 1 вызывает непродолжительный выброс K^+ из клетки, потому что внутренняя часть клетки позитивно заряжена и потому, что внутренняя концентрация K^+ значительно превосходит внешнюю концентрацию K^+. В результате такого транзиторного выхода позитивно заряженных ионов клетка на короткое время частично реполяризуется.

Во время фазы 2 - плато потенциала действия - Ca^{2+} входит в кардиомиоциты через кальциевые каналы, которые активируются и инактивируются гораздо медленнее, чем это делают быстрые Na^+-каналы. Во время горизонтального участка фазы 2 такой вход положительного заряда, переносимого Ca^{2+}, сбалансирован выходом положительного заряда, переносимого K^+. K^+ выходит через каналы, которые проводят в основном I_{to}, I_K и I_{K1} токи. Как было сказано ранее, ток I_{to} ответственен за фазу 1, но он не инактивируется полностью до тех пор, пока не закончится фаза 2.

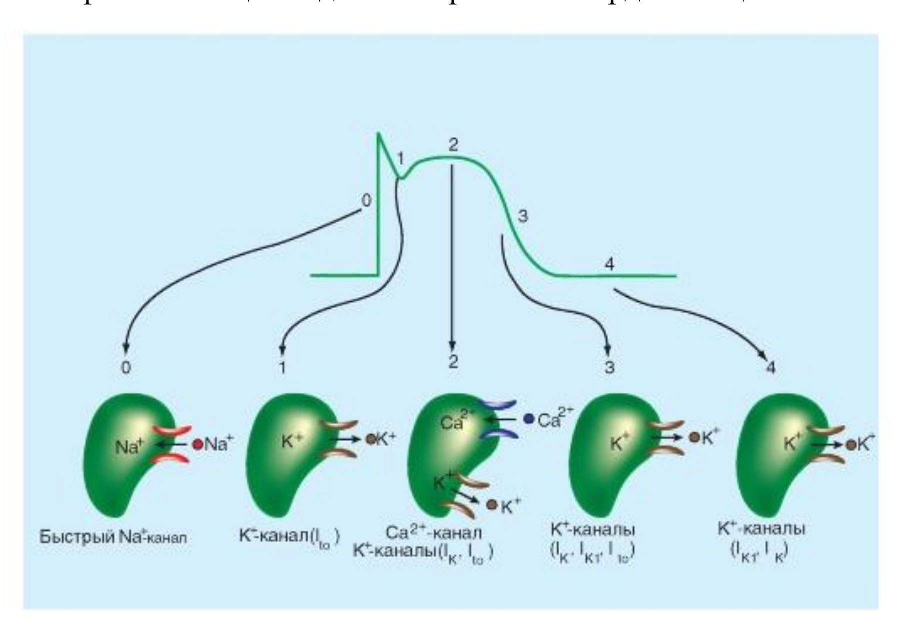
Процесс окончательной реполяризации - фаза 3 - начинается в конце фазы 2, когда выход K^+ из клетки сердца начинает превышать вход Ca^{2+}. Как мы уже отмечали, по крайней мере, три К+ тока направленных наружу ($I_{to}I_K$ и I_{K1}) вносят вклад в окончательную реполяризацию (фаза 3) клеток сердца (рис. 6-4).

В завершение избыток Na^+, который входит в клетку в течение фазы 0, активно удаляется Na^+/К+-АТФазой. Этот фермент переносит 3 Na+ в обмен на 2 K^+, который вышел из клетки главным образом в течение фаз 2 и 3. Точно так же большая часть излишка Ca^{2+}, который вошел в клетку главным образом в течение фазы 2, удаляется преимущественно Na^+-Ca^{2+}-обменником, который обменивает 3 Na+ на 1 Ca^2+. Восстановление концентраций знаменует фазу 4 - потенциал покоя.

Напомним, что I_{K1} - это *inwardly rectifying K+-current,* который проводится через К+-кана- лы аномального выпрямления с током входящего направления. Это, *inward rectifiers K+-chan- neks* - каналы, названные сокращенно K_{ir} (для детализации см. Атлас по физиологии - том 1, рис. 1-16, с. 42 и рис. 1-77, с. 160). Напомним также, что I_{to} - это *fast transient* K^+*-current* или *transient outward current,* который проводится через быстро инактивирующиеся (и поэтому транзиторные) K^+-каналы выходящего тока. Это группа потенциал-управляемых K^+-каналов - K_V. Каналы этого типа обычно образованы членами одсемейств K_V1.4, K_V3.3, K_V3.4, K_V4.1 - K_V4.3 и вспомогательной β-субъединицы, часто необходимой для феномена быстрой инактивации (для детализации см. Атлас по физиологии - том 1, рис. 1-14, с. 38 и рис. 1-15, с. 40, а также рис. 1-76, с. 158). Напомним, что*delayed rectifier* K^+*-channels* - K^+-каналы задержанного выпрямления, через которые идет ток I_K. Это также K_V, -каналы, например

K_V1.1 - K_V1.3, K_V1.5 - K_V1.8, K_V2.2, K_V3.1, K_V3.2 (для детализации см. Атлас по физиологии - том 1, рис. 1-15, с. 40, а также рис. 1-76, с. 158).

Рис. 6-4. Ионные токи, текущие через основные ионные каналы, активирующиеся в различные фазы потенциала действия рабочего кардиомиоцита



Ионные токи, формирующие потенциал действия рабочего кардиомиоцита

Любой стимул, который делает V_m менее негативным, стремится открыть m-ворота и, таким образом, стремится активировать быстрые Na^+-каналы. Величина отдельно взятого потенциала, необходимого, чтобы открыть m-ворота и таким образом активировать Na^+-каналы, слегка варьирует от одного канала клеточной мембраны к другому. Когда V_m достигает значений порядка -65 мВ, m-ворота быстрых Na^+-каналов стремительно открываются, пока фактически все m-ворота не станут открытыми (фаза 0).

Стремительное открытие m-ворот быстрых Na^+-каналов ответственно за большое и резкое увеличение Na+ проводимости (G_{Na}), которое происходит в фазу 0. Входящий Na+ ток окончательно останавливается, когда h- (инактивационные) ворота закрываются. Активность h-ворот, как и активность m-ворот, управляется значением V_m. Однако m-ворота открываются очень быстро (примерно за 0,1 м/с), в то время как закрытие h-ворот требует нескольких миллисунд. Фаза 0 заканчивается, когда все h-ворота инактивируются, таким образом, быстрые Na^+-каналы закрываются. Такое быстрое закрытие h-ворот вскоре после открытия m-ворот объясняет быстрое возвращение G_{Na} от ее максимума до значения покоя. Затем h-ворота остаются закрытыми до того момента, пока клетка частично реполяризуется во время фазы 3 (рис. 6-5 А1, А2).

Фаза 1 - короткий период ограниченной реполяризации происходит быстро вследствие активации транзиторного выходящего тока (i_{to}) создаваемого главным образом K+. Непродолжительный выброс K+ из клетки уменьшает амплитуду потенциала действия.

Во время плато - (фаза 2) Ca^{2+} входит в кардиомиоциты через кальциевые каналы, которые активируются и инактивируются гораздо медленнее, чем это делают быстрые Na^+-каналы. Во время фазы 2 такой вход положительного заряда, переносимого Ca^{2+}, сбалансирован выходом положительного заряда, переносимого K^+. K^+ выходит через каналы, которые проводят в основном I_{to}, I_K и I_{K1} токи. Различные типы Ca^{2+}-каналов были идентифицированы в тканях сердца, но наиболее распространены так называемые, Ca^{2+}-каналы L-типа *(long lasting).* Открытие Ca^{2+}-каналов приводит к увеличению Ca^{2+} проводимости (G_{Ca}) сразу же после нарастания потенциала действия (рис. 6-5, А2).

Во время плато потенциала действия трансмембранный концентрационный градиент K^+ фактически такой же, как и во время фазы 4, но V_m положителен, поэтому обе силы, химическая и электростатическая, способствуют выходу K^+ из клетки. Если бы G_K была во время плато такая же, как во время фазы 4, то выход K^+ во время фазы 2 значительно превосходил бы вход Ca^{2+} , и устойчивое плато не возникало бы. Однако по мере того как V_m приближается, а затем достигает положительных значений около пика нарастания потенциала действия, G_K внезапно уменьшается. Уменьшенный K+ ток, связанный с понижением G_K, предотвращает избыточную потерю K^+ из клетки во время плато.

Снижение G_K как при положительных, так и при небольших отрицательных значениях V_m называется аномальным выпрямлением с током входящего направления *(inward rectification).* Аномальное выпрямление с током входящего направления присуще нескольким типам K^+ токов, включая I_{K1} ток.

Другие K^+-каналы - K^+-каналы задержанного выпрямления *(delayed rectifier channels).* Протекающие через них токи обозначаются как I_K. Эти каналы закрыты в течение фазы 4, но они активируются потенциалами, которые преобладают к концу фазы 0. Однако активация развивается медленно в течение плато. Следовательно, активация этих каналов ведет к постепенному увеличению G_K в течение фазы 2. Таким образом, указанные каналы играют в течение фазы 2 небольшую роль, но вносят определенный вклад в процесс окончательной реполяризации (фаза 3), как это описано ниже.

Процесс окончательной реполяризации (фаза 3) начинается в конце фазы 2, когда выход K^+ из клетки сердца начинает превышать вход Ca^{2+}. Как мы уже отмечали, по крайней мере, три K^+ тока, направленных наружу ($I_{to}I_K$ и I_{K1}), вносят вклад в окончательную реполяризацию (фаза 3) клеток сердца. Необходимо отметить, что определенный вклад вносит ток через катион-неселективные ионные каналы - I_{NS} (рис. 6-5 Б).

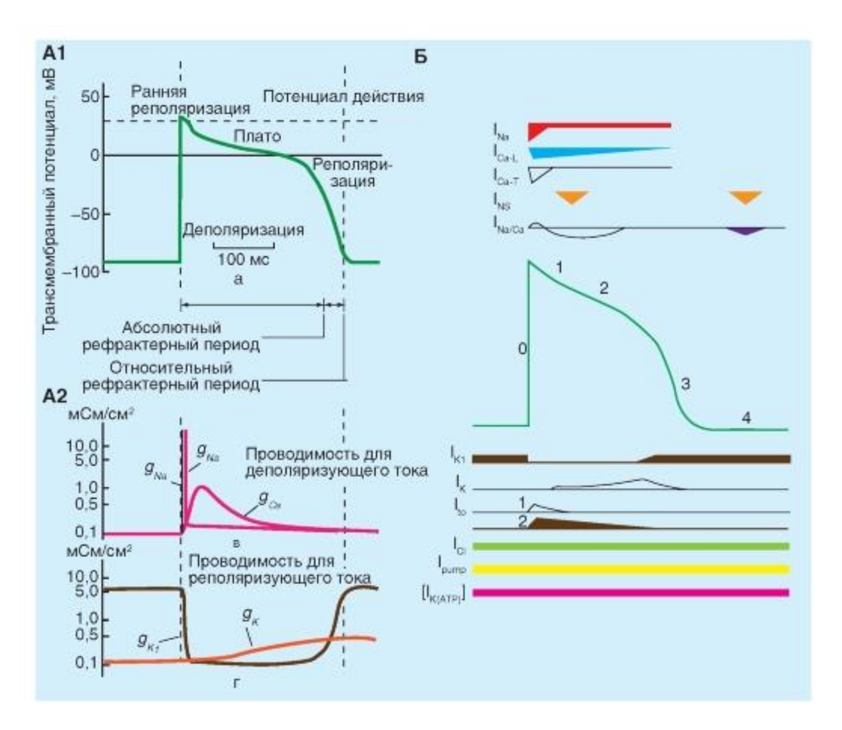


Рис. 6-5. Изменение проводимости мембраны рабочих кардиомиоцитов предсердий и желудочков для ионов (А) и основные ионные токи, принимающие участие в формировании потенциалов действия этих клеток рабочего миокарда (Б).

На панели Б в центре - потенциал действия миокардильной клетки желудочка, вверху и внизу - относительная проводимость для входящих и выходящих ионных токов соответственно. Прямые жирные линии для I_{Cl}, I_{pump} и $I_{K(АТФ)}$ указывают лишь на присутствие тока, обусловленного этими каналами или насосами, величины этих токов изменяются при различных физиологических состояниях

Ионные токи, формирующие потенциал действия пейсмейкерной клетки

У медленного же ответа (рис. 6-6 А) нарастание гораздо менее крутое, чем у быстрого. Ранняя реполяризация (фаза 1) отсутствует, плато либо отсутствует, либо значительно меньшей длительности и не такое горизонтальное, а переход от плато к окончательной реполяризации менее выражен. Прежде всего, к клеткам с медленным ответом относятся клетки в синусном (SA) и атриовентрикулярном (AV) узлах.

Типичный трансмембранный потенциал действия, зарегистрированный от клетки в SA-узле, изображен на рис. 6-6 А, а реконструированный с помощью компьютерной модели DiFrancescoNoble на рис. 6-6 Б. По сравнению с трансмембранным потенциалом, записанным от кардиомиоцита желудочка, потенциал покоя клетки SA-узла обычно менее негативен, нарастание потенциала действия (фаза 0) менее крутое, плато непродолжительно и реполяризация (фаза 3) более постепенна. Все эти черты характерны для медленного ответа. Нарастание потенциала действия не создается током, направленным внутрь через быстрые Na^+-каналы. В таких клетках деполяризация достигается главным образом за счет входа Ca^{2+} через Ca^{2+}-каналы. Реполяризация в этих волокнах сопровождается инактивацией Ca^{2+}-каналов и увеличенной K^+ проводимостью через I_{K1} и I_K каналы (рис. 6-6 В).

Трансмембранный потенциал в течение фазы 4 намного менее негативен у клеток, обладающих автоматией в SA- (и AV) узлах, чем у предсердных или желудочковых кардиомиоцитов, потому что I_{Kl} (K^+-ток аномального выпрямления входящего направления) через K^+-каналы аномального выпрямления редко встречается у клеток узлов. Ввиду этого отношение G_K к G_{Na} в течение фазы 4 намного меньше у клеток узлов,

чем у кардиомиоцитов. Следовательно, во время фазы 4, V_m отклоняется намного больше от равновесного K^+потенциала (E_K) у клеток узлов, чем у кардиомиоцитов.

Однако принципиальное свойство пейсмейкерного волокна, которое отличает его от других рассмотренных нами волокон, заключается в фазе 4. У клеток, не обладающих автоматией, мембранный потенциал остается постоянным в течение этой фазы, в то время как пейсмейкерное волокно характеризуется медленной диастолической деполяризацией в течение фазы 4. Деполяризация развивается с постоянной скоростью до достижения порога, запуская потенциал действия.

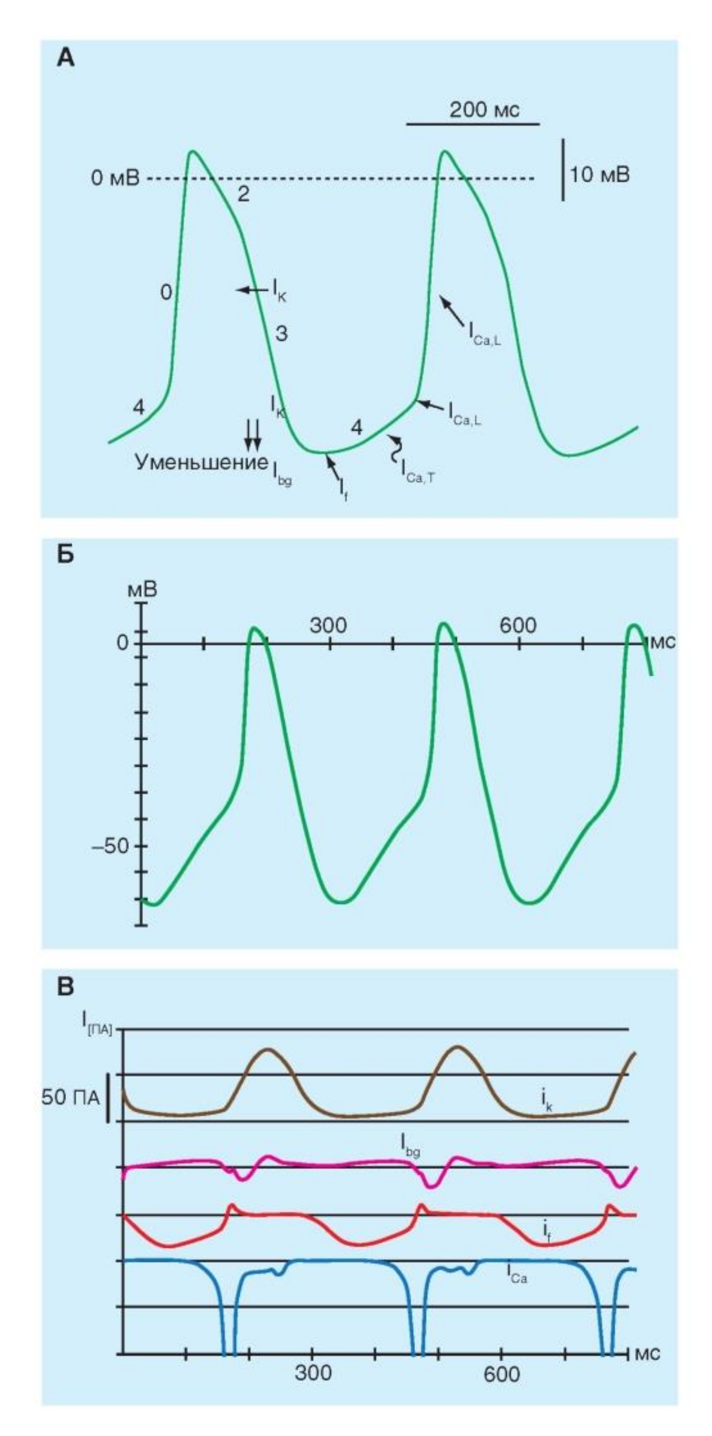


Рис. 6-6. Основные ионные токи, активирующиеся в различные фазы потенциала действия пейсмейкерной клетки в синоатриальном узле.

А - потенциалы действия и ионные токи, участвующие в формировании потенциалов действия пейсмейкерной клетки в синоатриальном узле. I_K - калиевый ток задержанного

выпрямления, I_{bg} - фоновый ток утечки, I_f - пейсмейкерный ток, активируемый гиперполяризацией, $I_{Ca,T}$ - Т-тип (от *transient* - преходящий) Ca^{2+}-токов активируется слабой деполяризацией и эти токи мимолетные (преходящие), $I_{Ca,L}$ (от *long-lasting* - долгодлящийся) Ca^{2+}-токов, требующий сильной деполяризации для активации; он долгодлящийся и блокируется органическими антагонистами L-типа Ca^{2+}-каналов, включая дигидропиридины, фенилалкиламины и бензотиазепины. Б - реконструкция спонтанной активности клетки синоатриального узла с помощью компьютерной модели DiFrancesco-Noble. Показаны потенциалы действия. В - реконструкция ионных токов клетки синоатриального узла с помощью компьютерной модели DiFrancesco-Noble. Показаны амплитуды ионных токов I_K, I_{bg}, I_f и I_{Ca} ($I_{Ca,L}$ + $I_{Ca,T}$)

Ионные механизмы автоматии

Несколько ионных токов вносят вклад в медленную диастолическую деполяризацию, которая характерна для клеток сердца, обладающих автоматией. В пейсмейкерных клетках SA-узла, по крайней мере, три ионных тока опосредуют медленную диастолическую деполяризацию: (1) входящий ток, I_f, вызванный гиперполяризацией; (2) входящий Ca^{2+} ток, I_{Ca} и (3) выходящий K^+ ток, I_K (рис. 6-7 А и Б).

Входящий ток I_f (funny) активируется ближе к концу реполяризации. Этот «странный» ток переносится главным образом Na^+ через специфические каналы, которые отличаются от быстрых №+-каналов. Току был пожалован титул «странного», потому что его первооткрыватели не ожидали обнаружить направленный внутрь Na^+ ток в пейсмейкерных клетках после завершения реполяризации. Этот ток активируется по мере того, как мембранный потенциал становится более негативным, чем приблизительно -50 мВ. Чем более негативен мембранный потенциал в это время, тем больше активация I_f тока.

Второй ток, ответственный за диастолическую деполяризацию, Ca^{2+} ток, I_{Ca}. Этот ток активируется к концу фазы 4 по мере того, как трансмембранный потенциал достигает величины около - 55 мВ. Как только каналы активированы, вход Ca^{2+} в клетку увеличивается. Этот приток ускоряет диастолическую деполяризацию, которая затем приводит к фазе нарастания потенциала действия. Уменьшение концентрации внешнего Ca^{2+} или добавление антагонистов кальциевого канала уменьшает амплитуду потенциала действия и крутизну медленной диастолической деполяризации в клетках SA-узла.

Прогрессивной диастолической деполяризации, опосредованной двумя входящими токами, I_f и I_{Ca}, противодействует выходящий ток K^+ - ток задержанного аномального выпрямления I_K. Эта утечка K^+стремится реполяризовать клетку после нарастания потенциала действия. K^+ продолжает выходить наружу в течение значительного времени после максимальной реполяризации, но этот выход уменьшается на всем протяжении фазы 4. Как только ток уменьшается, его противодействие деполяризующим влияниям двух входящих токов (I_{Ca} и I_f) также постепенно уменьшается.

Ионные основы автоматии в пейсмейкерных клетках AV-узла похожи на таковые в клетках SA-узла. Подобные механизмы также отвечают за автоматию в волокнах Пуркинье желудочков, за исключением того, что в них не участвует Ca^{2+} ток. Другими словами, медленная диастолическая деполяризация опосредована преимущественно неустойчивостью между влиянием вызванного гиперполяризацией входящего тока I_f и постепенно уменьшающимся выходящим K^+ током I_K.

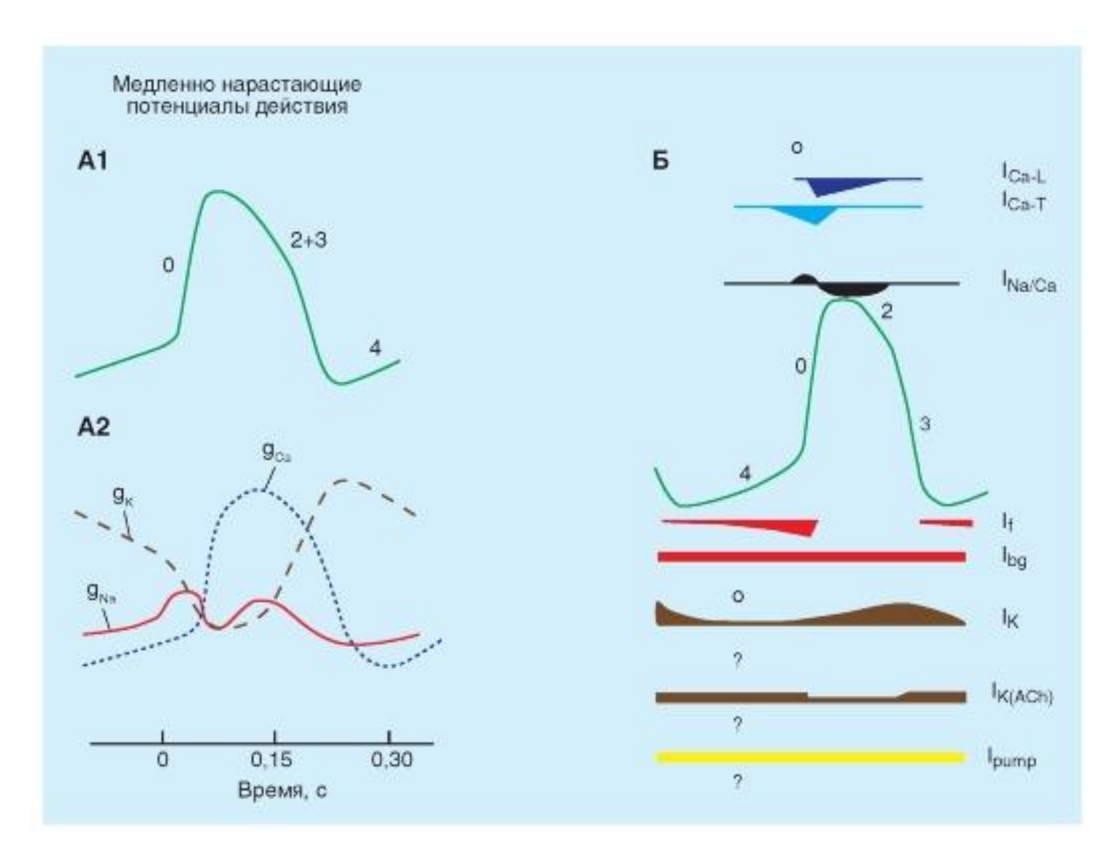


Рис. 6-7. Изменение проводимости мембраны пейсмейкерных клеток синоатриального узла для ионов (А) и основные ионные токи, принимающие участие в формировании потенциалов действия этих клеток (Б).

На панели Б в центре - потенциал действия клетки синоатриального узла, вверху и внизу - входящие и выходящие ионные токи соответственно. Прямые жирные линии для I_{pump} и I_{bg} указывают лишь на присутствие тока, обусловленного этими каналами или насосами, величины этих токов изменяются при различных физиологических состояниях. Знак вопроса указывает на то, что роль этих токов в формировании потенциала действия синоатриальных клеток до конца не выяснена, тогда как знак «0» говорит о том, что этот ток отсутствует

Истинные и латентные пейсмейкерные комплексы

Свойство автоматии - ведущей пейсмейкерной активности - позволяет сердцу сокращаться даже тогда, когда сердце изолировано из организма. Если коронарные сосуды извлеченного сердца искусственно перфузировать раствором электролита, насыщенного кислородом, ритмические сердечные сокращения сохраняются в течение многих часов. По крайней мере, некоторые клетки предсердий и желудочков могут возбуждаться и инициировать сокращения. Такие клетки главным образом находятся в тканях узлов или специализированных проводящих волокнах сердца.

Областью сердца млекопитающих, которая обычно генерирует импульсы с самой большой частотой (рис. 6-8 А), является синоатриальный (SA) узел. Это главный водитель ритма сердца. Детализированное картирование электрических потенциалов на поверхности правого предсердия показывает, что существуют две или три области автоматии, находящиеся в 1 или 2 см от SA-узла, и составляют совместно с SA-узлом предсердный пейсмейкерный комплекс. Иногда все эти локусы одновременно инициируют импульсы. Однако принципиальное свойство пейсмейкерного волокна, которое отличает его от других рассмотренных нами волокон, заключается в фазе 4. У клеток, не обладающих автоматией, потенциал остается постоянным в течение этой фазы, в то время как пейсмейкерное волокно характеризуется медленной диастолической

деполяризацией в течение фазы 4. Деполяризация развивается с постоянной скоростью до достижения порога, запуская потенциал действия.

Однако существуют и латентные пейсмейкеры. Когда SA-узел или другие составляющие предсердного пейсмейкерного комплекса удалены или разрушены, клетки водителя ритма AV-узла обычно берут на себя пейсмейкерную функцию всего сердца. Через некоторое время клетки предсердий, обладающие автоматией, обычно становятся доминирующими. Волокна Пуркинье представляют специализированную проводящую систему желудочков, которая также способна проявлять автоматию. Как правило, эти волокна разряжаются с очень низкой частотой. Когда AV-узел не может проводить импульсы от предсердий к желудочкам (рис. 6-8 Б), собственный желудочковый водитель ритма в сети волокон Пуркинье инициируют сокращения желудочков, но только с частотой от 30 до 40 ударов в минуту.

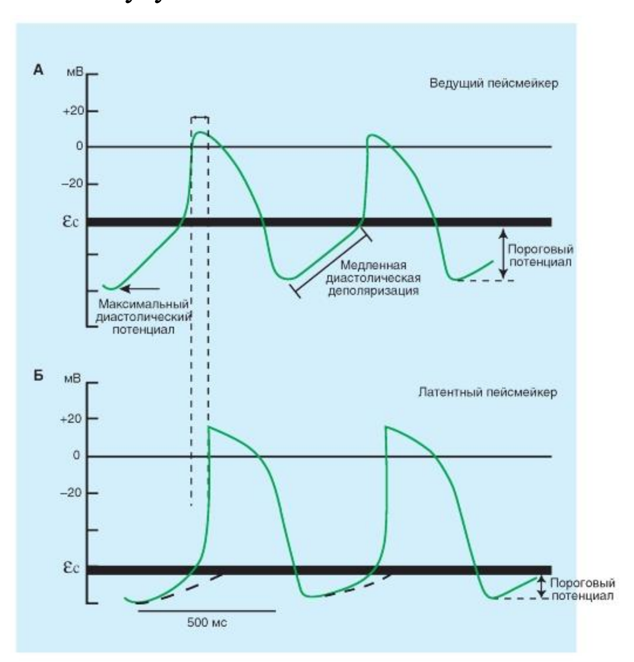


Рис. 6-8. Потенциалы действия ведущего пейсмейкера.

А - клетки синусового узла и латентного пейсмейкера. Б - клетки пучка Гиса. Вертикальными пунктирными линиями отмечены моменты начала возбуждения пейсмейкеров, стрелкой отмечено время проведения возбуждения от истинного пейсмейкера к латентному.

Пунктирными линиями показано время достижения порогового потенциала латентными пейсмейкерными клетками. В результате они возбуждаются в ритме, заданном истинным пейсмейкером, поскольку в латентных пейсмейкерах медленная диастолическая деполяризация не успевает достигнуть порогового уровня. εc - критический уровень деполяризации

Возможные пути изменения частоты разрядов пейсмейкерных клеток

Частота разрядов пейсмейкерных клеток, определяющих частоту сердечных сокращений, может варьировать в результате изменения следующих условий: (1) при изменении скорости диастолической деполяризации в фазу 4; (2) при изменении максимально отрицательной величины мембранного потенциала в фазу 4; (3) при изменении порогового потенциала за счет сдвига величины критического уровня деполяризации; (4) при изменении скорости нарастания переднего фронта деполяризации и скорости реполяризации (рис. 6-9). Когда скорость медленной диастолической деполяризации увеличивается (от 2 до 1 на рис. 6-9 А1), потенциал порога достигается раньше и частота сердечных сокращений увеличивается. Повышение порогового

потенциала (от E_c-1 до E_c-2 на рис. 6-9 А2) задерживает начало фазы 0 (от момента времени 2 до момента времени 3) и частота сердечных сокращений соответственно уменьшается. Точно так же, когда максимальный, негативный потенциал увеличен (от 1 до 4 на рис. 6-9 А2), то требуется больше времени, чтобы достигнуть порога E_c-2, когда крутизна фазы 4 остается неизменной, а частота сердечных сокращений, следовательно, уменьшается.

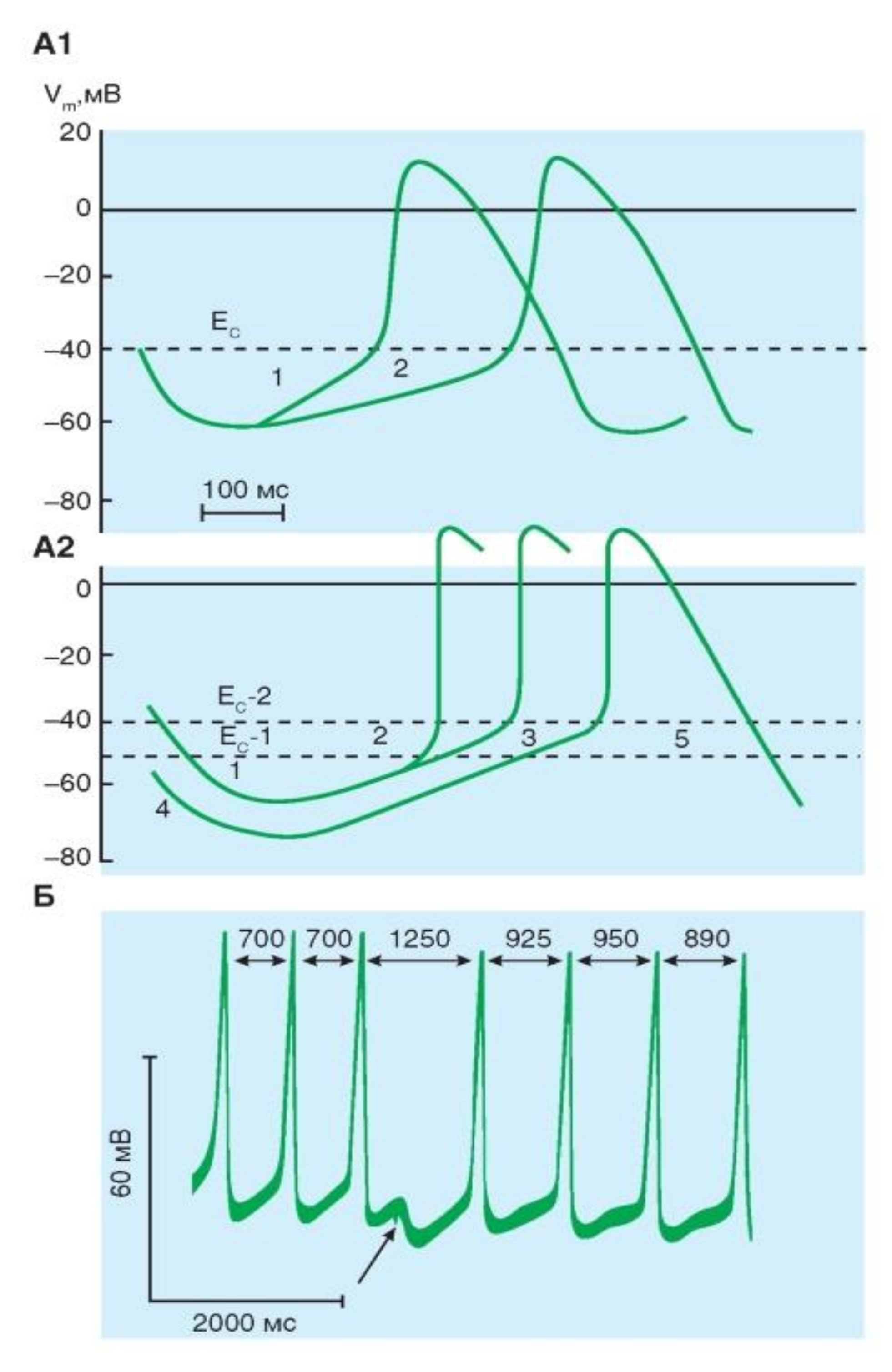


Рис. 6-9. Основные пути, обусловливающие изменения частоты возбуждения пейсмейкерных клеток.

А - причины изменения частоты пейсмейкерной активности. А1 - изменение частоты спонтанной активности за счет изменения скорости медленной диастолической деполяризации (1 и 2). А2 - изменение частоты спонтанной активности за счет изменения порогового уровня деполяризации (E_c-1, E_c-2 - 1 и 4). Изменение частоты спонтанной активности за счет изменения уровня максимального диастолического потенциала (2, 3 и 5). Б - влияние кратковременного раздражения блуждающего нерва (стрелка) на трансмембранный потенциал, регистрируемый от пейсмейкерной клетки SA-узла препарата изолированного предсердия кошки. Длительности сердечного цикла, в миллисундах, обозначены числами наверху рисунка

Влияние величины мембранного потенциала покоя на скорость распространения потенциала действия

Уровень потенциала покоя мембраны управляет скоростью проведения потенциалов действия, поскольку влияет на амплитуду потенциала действия и крутизну его нарастания.

Скорость распространения потенциала действия по миокарду определяют следующие факторы: (1) *величина мембранного потенциала покоя,* (2) *амплитуда ПД и* (3) *скорость нарастания его переднего фронта в фазу 0.*

(1) Чем более деполяризована мембрана, тем меньше скорость распространения независимо от причин возникновения. В основе этого явления лежит инактивация потенциал-управляемых h-ворот. А именно, когда начинается регенеративная деполяризация, то часть быстрых натриевых каналов могут быть уже инактивированы.

(2) Амплитуда ПД определяет разность потенциалов между возбужденным и невозбужденным участком, т.е. величину локальных токов, которые деполяризуют мембрану до порогового уровня.

(3) Скорость нарастания переднего фронта влияет на величину разности потенциалов между возбужденным и еще не возбужденным участками. Иными словами, если ПД развивается медленно, то это сопровождается снижением возникающей разности потенциалов, поскольку покоящаяся часть деполяризуется постепенно по отношению к активной зоне.

Этими механизмами можно объяснить более медленное распространение возбуждения потенциалов с медленным ответом. Следует учитывать, что блокируются в первую очередь потенциалы с медленным ответом. Трансмембранный потенциал может изменяться в сторону деполяризации по следующим причинам: (1) изменилась внеклеточная концентрация K^+; (2) у волокон сердца, способных к автоматии, V_m постепенно становится менее негативным во время фазы 4; и (3) при преждевременном возбуждении мембрана клетки полностью не реполяризуется после предыдущего возбуждения. Вообще говоря, чем менее отрицателен уровень V_m, тем меньше скорость распространения импульса, независимо от причины изменения V_m.

Уровень V_m влияет на скорость проведения, потому что инактивация h-ворот быстрых Na^+-каналов, является потенциал-управляемой. Чем менее отрицателен V_m, тем больше количество h-ворот, которые стремятся закрыться. В течение нормального процесса возбуждения, деполяризация развивается так быстро в течение фазы 0, что сравнительно медленные h-ворота не закрываются до конца этой фазы. Однако если неполная деполяризация произведена постепенно, например, как при повышении уровня внешнего K^+, то ворота имеют вполне достаточное время, чтобы закрыться и таким образом инактивировать некоторые из Na^+-каналов. Когда клетка не полностью деполяризована, многие из Na^+-каналов уже инактивированы; таким образом, только часть Na^+-каналов способна проводить направленный внутрь Na^+ ток в течение фазы 0.

На рис. 6-10 показаны результаты эксперимента, в котором потенциал покоя пучка волокон Пуркинье уменьшали, изменяя величину $[K^+]_o$. Ткань стимулируется на некотором удалении от клетки с вживленным электродом, и артефакт от раздражения (*St*) появляется как двухфазное отклонение перед фазой 0. Интервал от этого артефакта до начала фазы 0 обратно пропорционален скорости проведения. Когда $[K^+]_o$ равна 3 мМ (А и Е), V_m составляет -82 мВ, и наблюдается крутой наклон в фазе 0. В конце фазы 0, овершут достигает 30 мВ. Следовательно, амплитуда потенциала действия составляет 112 мВ.

Когда $[K^+]_o$ постепенно увеличивается до 16 мМ (от Б к Д), потенциал покоя постепенно становится менее негативным. В то же самое время и амплитуды, и длительности потенциалов действия, и крутизны нарастания уменьшаются. Как следствие, скорость проведения прогрессивно снижается. При уровнях $[K^+]_o$ в 14 и 16 мМ (Д и Е), V_m достигает значений, достаточных, чтобы инактивировать все быстрые Na^+-каналы. Потенциалы действия на рис. 6-9 Д и Е являются характерными медленными ответами.

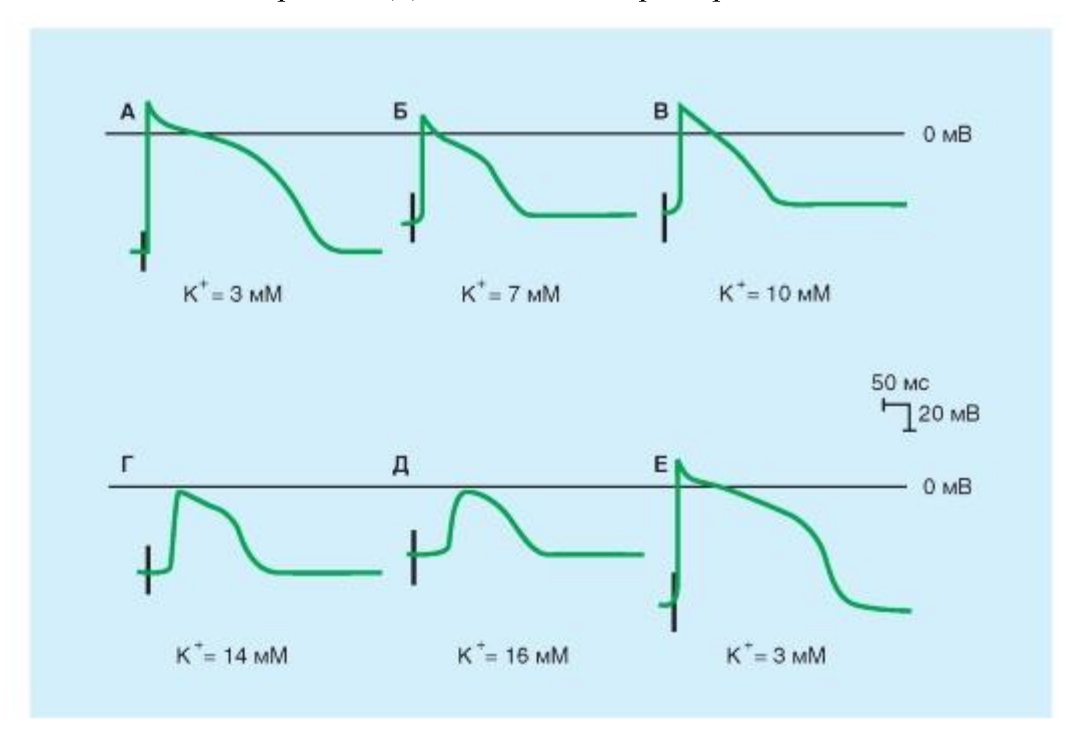


Рис. 6-10. Зависимость мембранного потенциала и потенциала действия клеток Пуркинье от внеклеточной концентрации калия (St - стимуляция)

Взаимосвязь частоты стимуляции и длительности потенциала действия кардиомицита

Изменения частоты стимулирующих импульсов изменяют длительность потенциалов действия в клетках сердца (рис. 6-11) и таким образом изменяют их рефрактерные периоды. Следовательно, изменения частоты стимулирующих импульсов часто являются важными факторами при инициировании или прекращении некоторых аритмий. Изменения длительности потенциала действия, которые происходили при уменьшении длительности межстимуляционного интервала от 2000 до 200 мс в волокне Пуркинье показаны на рис. 6-11. Обратите внимание, что по мере того, как длительность межстимуляционного интервала сокращается, длительность потенциала действия уменьшается. Прямая корреляция между длительностью потенциала действия и длительностью межстимуляционного интервала опосредована изменениями в G_K, во что вовлечены, по крайней мере, два типа K^+-каналов, а именно, K^+-каналы задержанного выпрямления *(delayed rectifier channels),* формирующие ток I_K и быстро инактивирующиеся (и поэтому транзиторные) K^+-каналы, которые проводят направленный наружу I_{to}.

Ток I_K активируется при значениях V_m близких к нулю, но ток активируется медленно и остается активированным сотни миллисунд. Ток I_K также очень медленно инактивируется. Следовательно, поскольку длительность межстимуляционного интервала уменьшается, каждый следующий потенциал действия имеет тенденцию возникать в начале периода инактивации тока I_K предшествующего потенциала действия. Таким образом, чем короче длительность межстимуляционного интервала, тем больше направленный наружу K^+-ток в течение фазы 2, и, следовательно, короче длительность потенциала действия.

Ток I_{to} влияет на связь между частотой стимуляции и длительностью потенциала действия. Ток I_{to} также активируется при значениях потенциалов, близких к нулю, и его величина изменяется обратно пропорционально длине сердечного цикла. Следовательно, при уменьшении межстимуляционного интервала, результирующее увеличение направленного наружу K^+ тока сокращает плато.

Относительные вклады I_K и I_{to} во взаимосвязь между длительностью потенциала действия и длиной сердечного цикла варьируют в сердцах разных видов животных.

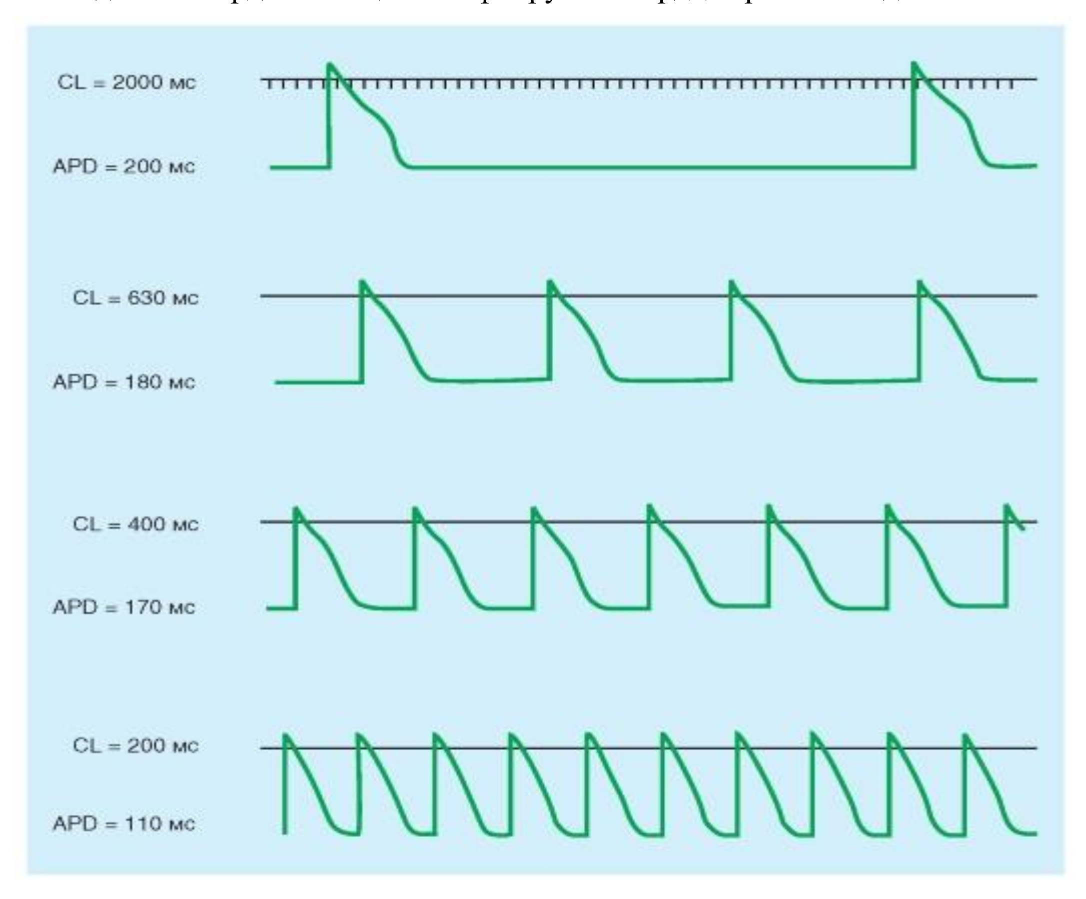


Рис. 6-11. Влияние длительности межстимуляционного интервала (CL) на длительность потенциала действия (APD) клеток Пуркинье

Влияние стимуляции вегетативных нервов на форму потенциалов клеток синусного, атриовентрикулярного узлов и кардиомиоцитов предсердий

Обычно частота разряда водителя ритма регулируется действием обоих отделов вегетативной нервной системы. Усиленная симпатическая нервная активность, посредством высвобождения норадреналина, повышает частоту сердечных сокращений, увеличивая, преимущественно, крутизну медленной диастолической деполяризации рис. 6-12 А1, А2, А3). Этот механизм увеличения частоты сердечных сокращений осуществляется при физической нагрузке, беспокойстве, или при некоторых заболеваниях.

Повышенная активность блуждающего нерва, посредством высвобождения ацетилхолина, уменьшает частоту сердечных сокращений, гиперполяризуя клеточную мембрану пейсмейкера и уменьшая крутизну медленной диастолической деполяризации (рис. 6-12 Б1, Б2, Б3). Эти механизмы уменьшения частоты сердечных сокращений осуществляются, когда преобладает действие блуждающего нерва. Примером крайнего случая является вазовагальный обморок:короткий период головокружения или потери сознания, вызванного интенсивным всплеском вагусной активности. Этот тип обморока является рефлекторным ответом на боль или некоторые психологические стимулы.

Изменения активности внутрисердечной нервной системы обычно не изменяют частоту сердечных сокращений посредством изменения порогового значения V_m, что инициирует разряд пейсмейкерной клетки узла. Однако некоторые антиаритмические препараты, например, хинидин и прокаинамид, поднимают пороговый потенциал клеток, обладающих автоматией до менее негативных величин за счет смещения εс.

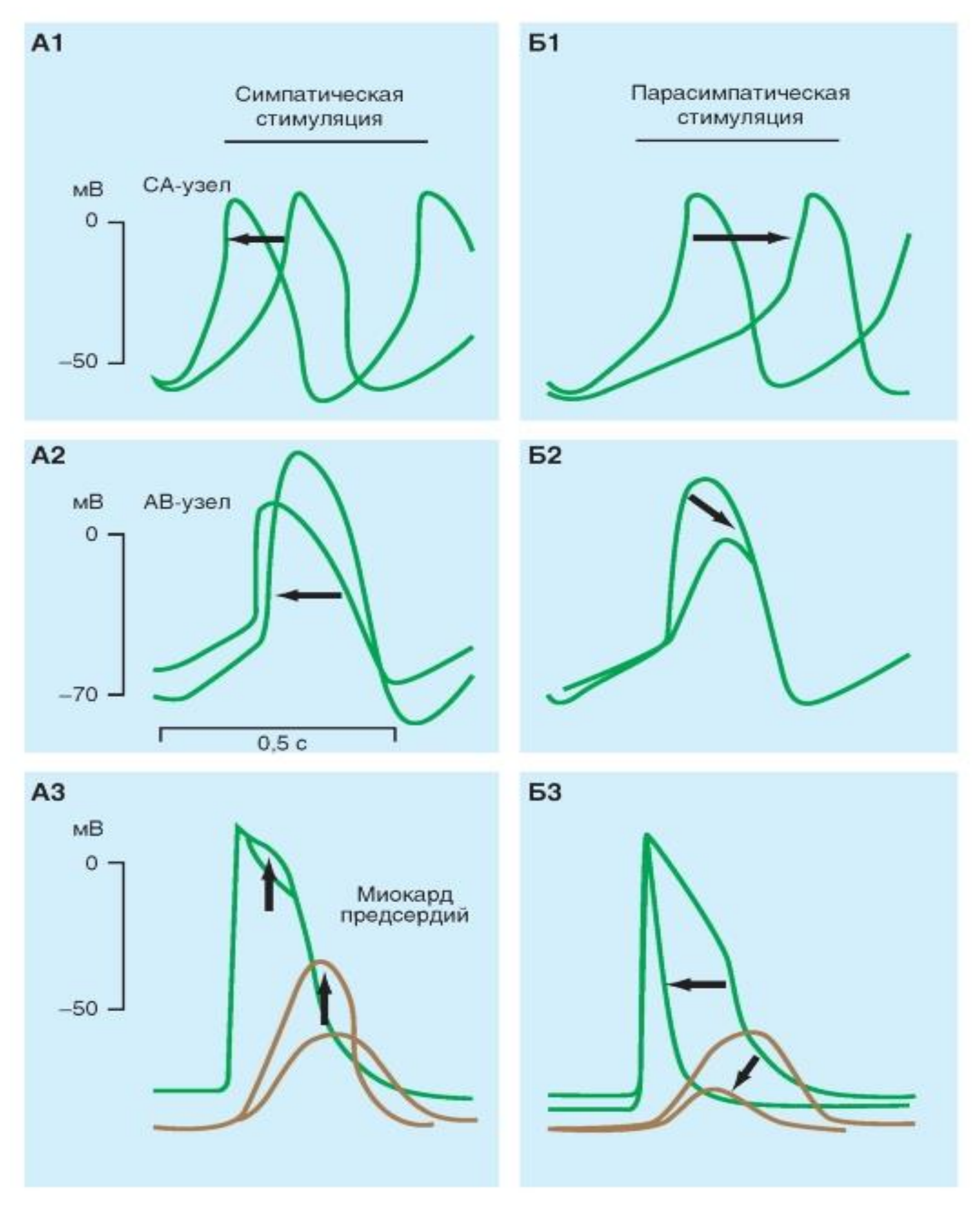


Рис. 6-12. Влияния парасимпатической и симпатической стимуляции на форму потенциалов действия клеток синоатриального узла (А1, Б1), атриовентрикулярного узла

(А2, Б2) и рабочего миокарда предсердий (А3, Б3). На «В», также приведены кривые изометрических сокращений предсердий.

Стрелки указывают направления изменений от контрольных значений потенциалов действия и амплитуды силы сокращения

Влияние нейтротрансмиттеров, их агонистов и антагонистов на клетки синоатриального узла

Нейротрансмиттеры вегетативной нервной системы воздействуют на автоматию, изменяя клеточные трансмембранные ионные токи. Адренергические трансмиттеры увеличивают все три тока, участвующих в автоматии SA-узла. Чтобы увеличить крутизну диастолической деполяризации, усиление I_f и I_{Ca}адренергическими трансмиттерами должно превысить усиление I_K. Адренергические трансмиттеры могут существенно влиять на G_{Ca}. Так, адренергический нейротрансмиттер норадреналин или, например, агонист β-адренергического рецептора изопротеренол (рис. 6-13 А) и различные другие катехоламины могут усиливать Ca^{2+}-проводимость. Увеличение Ca^{2+}-проводимости катехоламинами, возможно, является основным механизмом, по которому они усиливают сократимость сердечной мышцы.

Гиперполяризация (рис. 6-13 Б), вызванная ацетилхолином, который высвобождается из окончаний блуждающего нерва, достигается увеличением G_K. Это изменение в проводимости опосредуется через активацию специфических K+-каналов, регулируемых ацетилхолином. Эти каналы регулируются под действием ацетилхолина (например, внеклеточной концентрацией ацетилхолина). В сердце имеются мускариновые K+-каналы (KACh) - тип K_G каналов, активирующийся G-белками, ответственными за эффект ацетилхолина. Возникающий ток обозначают как I_{KACh}. В сердце ацетилхолин также понижает I_f и I_{Ca} токи.

У здоровых людей, находящихся в спокойном состоянии, преобладает обычно тоническое влияние парасимпатической нервной системы. Когда здоровому человеку вводят атропин, антагонист мускариновых рецепторов, который блокирует воздействия парасимпатической нервной системы, частота сердечных сокращений обычно значительно возрастает. Если здоровому человеку вводят пропранолол, антагонист β-адренергических рецепторов, который блокирует воздействия симпатической нервной системы, частота сердечных сокращений незначительно уменьшается. Когда оба отдела вегетативной нервной системы блокированы, частота сердечных сокращений у молодых людей в среднем достигает значения 100 ударов в минуту. Частота сердечных сокращений, которая устанавливается при полной блокаде вегетативной нервной системы, называется собственной частотой сердечных сокращений.

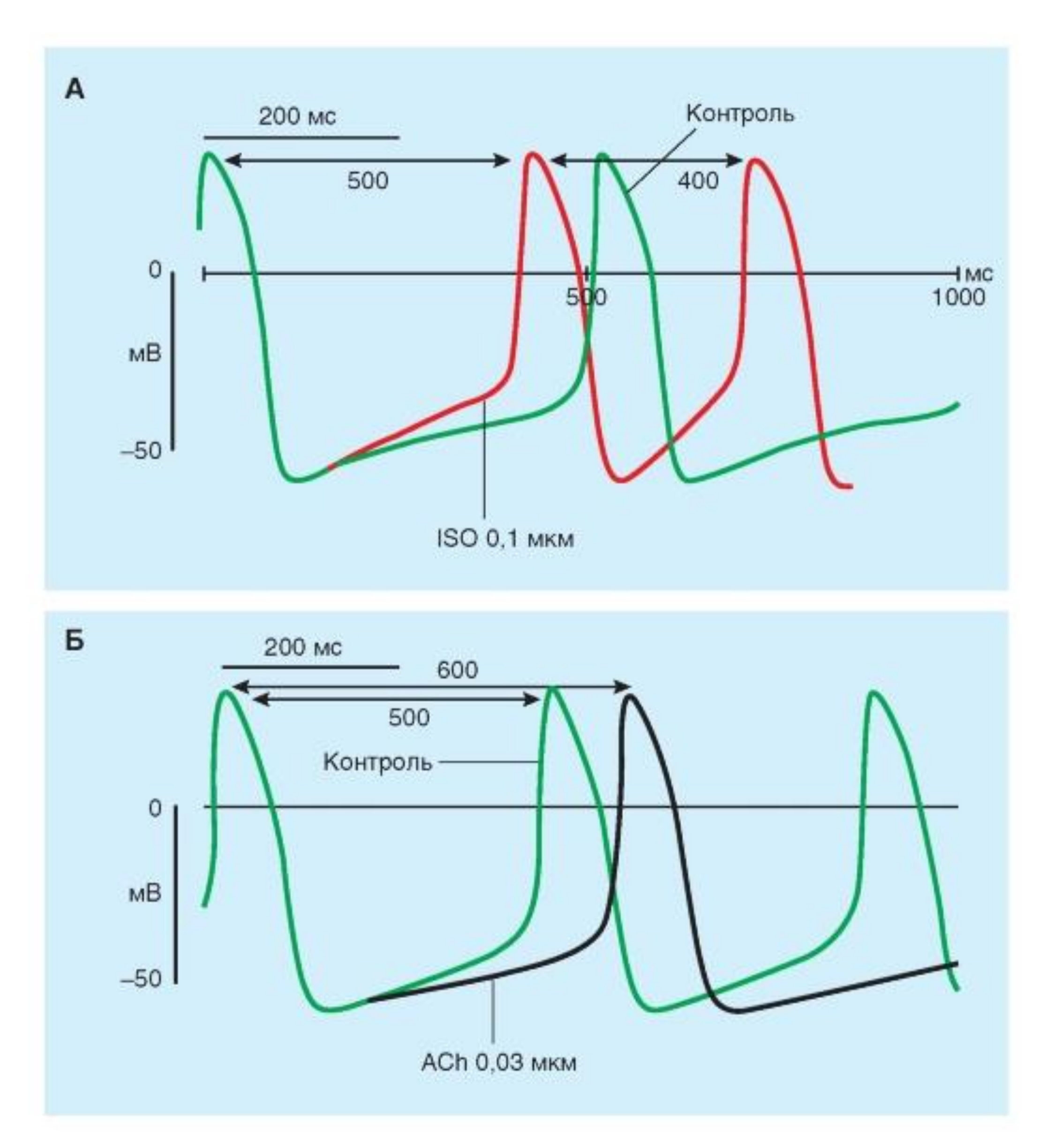


Рис. 6-13. Изменение ритма пейсмейкерной активности изолированной синоатриальной клетки под действием низких концентраций агониста β-адренорецепторов изопротеренола (ISO) (А) и агониста мускариновых холинорецепторов ацетилхолина (ACh) (Б). Ускорение или замедление ритма происходят, главным образом, за счет активации изопротеренолом или подавлением ацетилхолином пейсмейкерного тока I_f

Механизм влияния норадреналина и ацетилхолина

Различные факторы, такие как нейротрансмиттеры и лекарственные средства, могут существенно влиять на проводимость каналов.

Чтобы усилить Ca^{2+} проводимость, катехоламины сначала взаимодействуют с β-адренергическими рецепторами мембраны клетки сердца. Это взаимодействие стимулирует мембранно-связанный ферментаденилилатциклазу, что повышает внутриклеточную концентрацию циклического аденозин монофосфата (цАМФ). Повышение уровня цАМФ усиливает активацию Ca^{2+}-каналов L-типа в клеточной мембране и таким образом увеличивает вход Ca^{2+} в клетки из межклеточной жидкости.

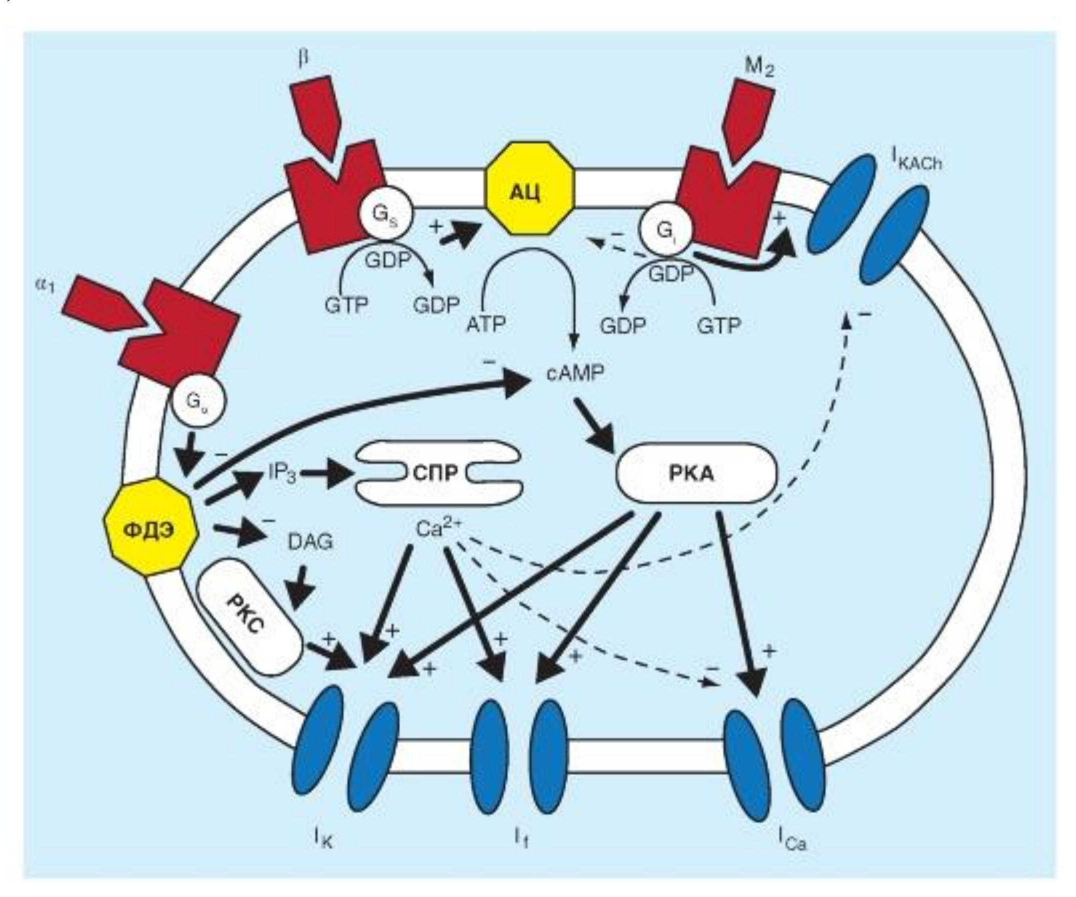
Ацетилхолин взаимодействует с мускариновыми рецепторами клеточной мембраны, чтобы наоборот ингибировать аденилилатциклазу. Таким путем ацетилхолин противодействует активации Ca^{2+}-каналов, уменьшая, таким образом, G_{Ca}.

Синоатриальный и атриовентрикулярный узлы содержат много холиностеразы, фермента, разрушающего ацетилхолин. Ацетилхолин, высвобожденный из окончаний блуждающих нервов быстро гидролизируется. Благодаря быстрому разрушению ацетилхолина воздействия, вызываемые любой стимуляцией блуждающего нерва, очень быстро прекращаются после окончания стимуляции. Кроме того, влияние блуждающего нерва на деятельность синоатриального или атриовентрикулярного узлов имеет очень короткий латентный период (от 50 до 100 мс), потому что выделяемый ацетилхолин активирует специфические ацетилхолин-регулируемые К+-каналы (I_{KACh}) в клетках сердца. Эти каналы открываются так быстро потому, что ацетилхолин действует минуя систему вторичных мессенджеров такую, как система аденилатциклазы. Сочетание двух характерных особенностей блуждающих нервов - короткого латентного периода и быстрого угасания ответной реакции - позволяет блуждающим нервам регулировать деятельность синоатриального и атриовентрикулярного узлов при каждом сокращении сердца.

В области синоатриального узла влияние парасимпатической нервной системы обычно превосходит влияние симпатической нервной системы.

Рис. 6-14. Влияние агонистов α_1- и β-адренорецепторов и M_2-холинорецепторов через вторичные внутриклеточные посредники на потенциал-зависимые ионные токи I_K, I_f и $I_{Ca,L}$ сердечных клеток. Кроме того, стимуляция M_2-холинорецептора приводит к активации выходящего калиевого тока I_{KACh}.

АЦ - аденилатциклаза, ФДЭ - фосфодиэстераза, СПР - саркоплазматический ретикулум, IP_3 - инозитолтрифосфат, DAG - диацилглицерол, PKA и PKC - протеинкиназы A и C, соответственно



Структура проводящей системы сердца

Автоматия - это способность к самовозбуждению, или способность генерировать свое собственное возбуждение и сокращение. Регулярность такой пейсмейкерной

активности определяет ритмичность работы сердца. Доказательством наличия автоматизма служит сокращение сердца, полностью извлеченного из организма.

Областью сердца млекопитающих, которая обычно генерирует импульсы с самой большой частотой, являетсясиноатриальный (SA) узел, это главный водитель ритма сердца. Детализированное картирование электрических потенциалов на поверхности правого предсердия показывает, что существуют две или три области автоматии, находящиеся в 1 или 2 см от SA-узла, и составляют совместно с SA-узлом предсердный пейсмейкерный комплекс. Иногда все эти локусы одновременно инициируют импульсы. А иногда, область самого раннего возбуждения сдвигается от локуса к локусу, в зависимости от определенных условий, таких как уровень активности автономной нервной системы.

Из SA-узла сердца импульсы радиально распространяются по всему правому предсердию по обычным предсердным волокнам миокарда со скоростью проведения около 1 м/с. Специальный путь, передний межпредсердный пучок миокарда (или пучок Бахмана), проводит импульс из SA-узла непосредственно к левому предсердию. Волна возбуждения, которая направляется вниз через правое предсердие, в конечном счете, достигает атриовентрикулярного (AV) узла, который является обычно единственным путем прохождения сердечного импульса к желудочкам.

Волна возбуждения из предсердий достигает желудочков через AV-узел. У взрослых людей этот узел около 22 мм в длину, 10 мм в ширину и 3 мм в толщину. Узел расположен сзади, на правой стороне межпредсердной перегородки, вблизи устья коронарного синуса. AV-узел содержит те же самые два типа клеток, что и SA-узел, но круглые клетки в AV-узле менее распространены, а преобладают удлиненные.

AV-узел состоит из трех функциональных областей: (1) область AN *(atrium-nodus),* переходная зона между предсердием и остальной частью узла; (2) N *(nodus)* средняя часть AV-узла; и (3) NH *(nodus-His)* - зона, в которой волокна узла постепенно сливаются с пучком Гиса, и которая представляет собой верхнюю часть специализированной проводящей системы желудочков. Обычно AV-узел и пучок Гиса являются единственными проводящими путями, по которым импульсы сердца проходят от предсердий к желудочкам.

Пучок Гиса проходит субэндокардиально вниз, приблизительно на 1 см, по правой стороне межжелудочковой перегородки и затем разделяется на правую и левую ножки пучка. Правая ножка пучка, которая является прямым продолжением пучка Гиса, направляется вниз по правой стороне межжелудочковой перегородки. Левая ножка пучка, которая значительно толще, чем правая, отходит почти перпендикулярно от пучка Гиса и проникает через межжелудочковую перегородку. На субэндокардиальной поверхности левой стороны межжелудочковой перегородки, левая ножка пучка разделяется на тонкую переднюю и толстую заднюю ветви.

Правая ножка пучка и две ветви левой ножки пучка в конечном счете ветвятся, образуя сложную сеть проводящих волокон, названных волокнами Пуркинье, которые распространяются по субэндокардиальным поверхностям обоих желудочков. У некоторых видов млекопитающих, например у крупного рогатого скота, сеть волокон Пуркинье организована в виде дискретных, инкапсулированных волокон.

Волокна Пуркинье имеют множество линейно организованных саркомеров, таких же, как у кардиомиоцитов. Однако Т-тубулярная система отсутствует в волокнах Пуркинье у многих видов, хотя она хорошо развита в кардиомиоцитах. Волокна Пуркинье - самые крупные клетки сердца: они имеют диаметр от 70 до 80 мкм, в то время как диаметр кардиомиоцитов желудочков лежит в диапазоне от 10 до 15 мкм. Частично из-за своего большого диаметра, скорость проведения возбуждения (от 1 до 4 м/с) в волокнах

Пуркинье превышает таковую у любого другого типа сердечных волокон. Более высокая скорость проведения обеспечивает быструю активацию всей эндокардиальной поверхности желудочков.

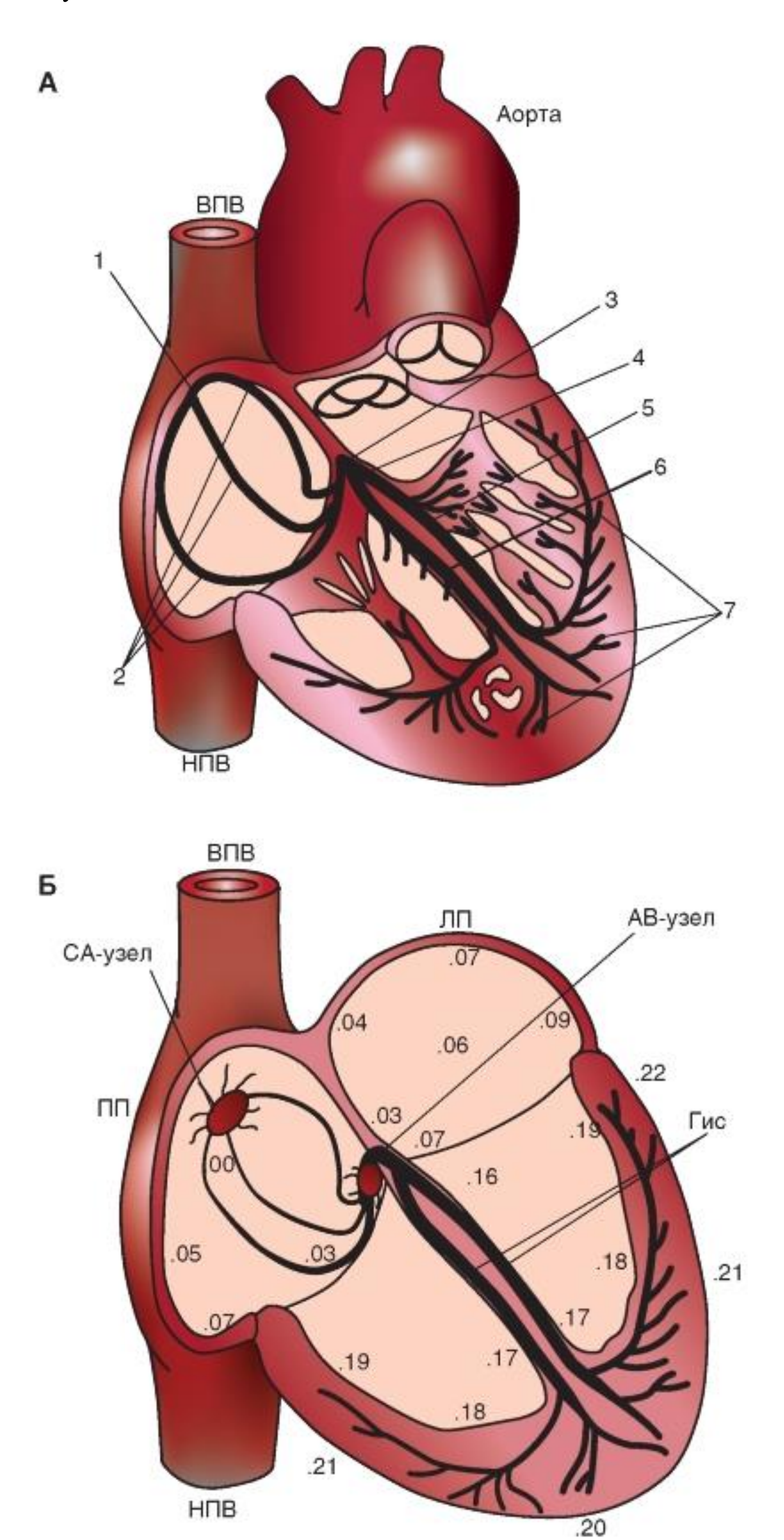


Рис. 6-15. Проводящая система сердца.

А - строение проводящей системы сердца: 1 - синоатриальный узел, 2 - проводящие пути предсердий, 3 - атриовентрикулярный узел, 4 - пучок Гиса, 5 и 6 - правая и левая ножки пучка Гиса, 7 - волокна Пуркинье, ВПВ и НПВ - верхняя и нижняя полые вены. Б - скорость распространения возбуждения по миокарду предсердий и желудочков. Цифры указывают время (в сундах) от момента возникновения возбуждения в синоатриальном узле до начала возбуждения в данном отделе миокарда. Скорость проведения возбуждения в синоатриальном узле - 1-2 см/с, в предсердиях около 1 м/с, в атриовентрикулярном узле - 1-5 см/с, в проводящей системе Гиса-Пуркинье - 2-4 м/с. Обозначения: СА - синоатриальный узел, АВ - атриовентрикулярный узел, Гис - ножки пучка Гиса, ВПВ и НПВ - верхняя и нижняя полые вены, ПП и ЛП - правое и левое предсердия

Функции и свойства проводящей системы сердца

Проводящая система сердца обеспечивает *генерацию ритма возбуждений, последовательность и синхронность*возбуждения, а потом и сокращения. Все это повышает *эффективность* работы сердца как насоса. Разные отделы проводящей системы выполняют различную функцию, что определяет их свойства. Синоатриальный узел ответственен за генерацию потенциалов и в норме является водителем ритма. Основным свойством атриовентрикулярного узла является проведение возбуждения. Возбуждение в AV-узле пройдет только в том случае, если оно произойдет сразу в нескольких клетках. Необходимо еще обратить внимание на важное свойство AV-узла: это *значительное снижение скорости* проведения возбуждения до 0,02-0,05 м/с. Это снижение скорости происходит на участке длиной 1,5-2 мм и обусловлено особенностями распространения потенциала с медленным ответом. Необходимость значительного снижения скорости очевидна, поскольку механические процессы в сердце протекают значительно медленнее, чем электрические, и нужно время, чтобы кровь успела из предсердий попасть в желудочки. Наименьшая скорость проведения имеет места в средней части *(nodus). AV-узел обладает односторонней проводимостью.*

Атриовентрикулярный узел помимо проведения возбуждения при необходимости может взять на себя функцию водителя ритма. Кроме того, *особые свойства АУ-узла* обеспечивают *неполную блокаду* при проведении возбуждения свыше 180-200 в минуту. Далее возбуждение идет по пучку Гиса и его ножкам со скоростью 2-3 м/с, переходит на волокна Пуркинье, здесь скорость максимальная - 4-5 м/с и, наконец, достигает клеток рабочего миокарда. Скорость распространения возбуждения от субэндокардиальных окончаний волокон Пуркинье по рабочему миокарду желудочков составляет около 1 м/с.

На рис. 6-16 продемонстрированы различные типы потенциалов действия, зарегистрированные последовательно от различных участков сердца и сопоставлены с одновременной записью электрокардиограммы. На данном рисунке отчетливо видно, что наибольшая задержка проведения возбуждения имеет место на участке: предсердие - атриовентрикулярный узел.

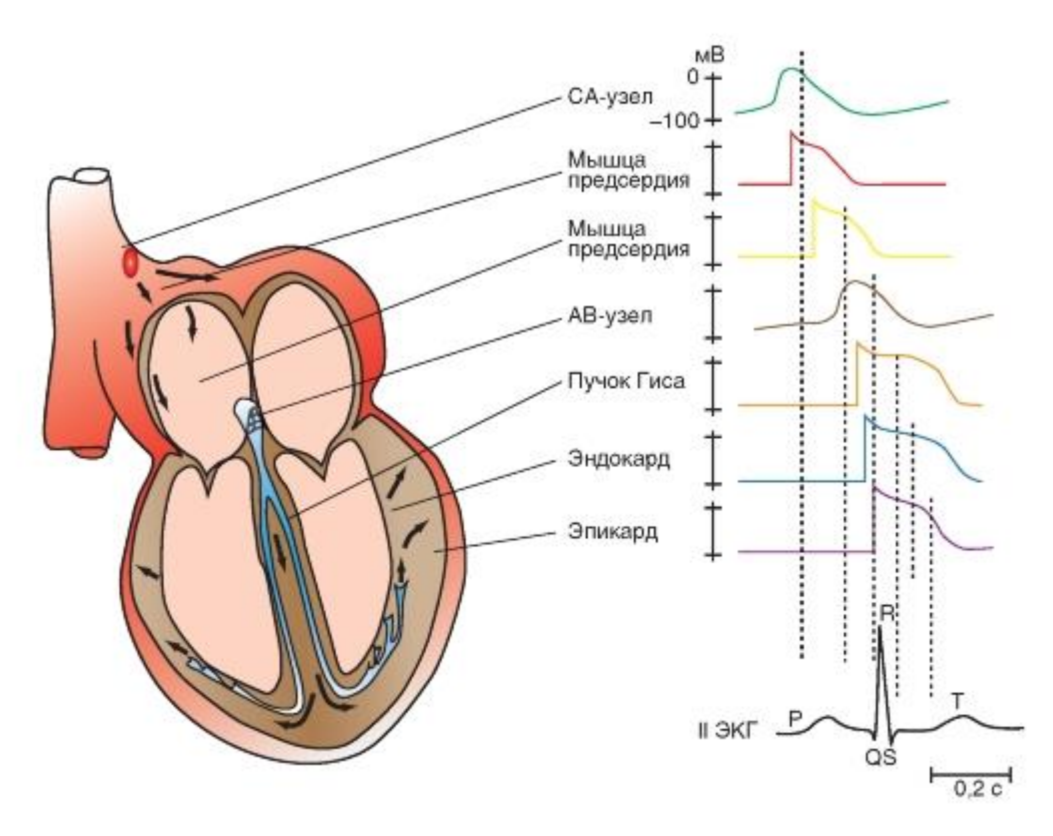


Рис. 6-16. Последовательная регистрация потенциалов действия от различных участков сердечной мышцы и сопоставление их с электрокардиограммой, зарегистрированной во втором стандартном отведении

Автоматия различных отделов сердца

Проводящая система холоднокровных животных включает два узла автоматии: синусный, расположенный в венозном синусе, и атриовентрикулярный - на границе предсердий и желудочка. Все участки проводящей системы обладают способностью к автоматии, которая изменяется от основания сердца к верхушке (градиент автоматии). Наибольшей автоматией обладает синоатриальный узел (синусный - у холоднокровных). Его называют центром автоматии первого порядка. При нарушении функции синоатриального узла какими-либо факторами проявляется автоматия атриовентрикулярного узла. Ритм сокращений сердца, задаваемый этим узлом, вдвое и более раз реже, чем в норме. После выключения атриовентрикулярного узла роль водителя ритма переходит к пучку Гиса, сокращения сердца становятся еще реже и т.д.

Автоматия вторичных узлов проявляется не сразу после выключения узла высшего порядка, а через промежуток времени, который длится от нескольких сунд до нескольких минут, - это так называемая преавтоматическая пауза. Для изучения проводящей системы сердца лягушки используют метод наложения лигатур на области расположения центров автоматии (лигатуры Станниуса). Применяют две лигатуры Станниуса (рис. 6-17 А).Первая лигатура накладывается в виде тугой перевязки между венозным синусом и предсердиями. Она отделяет синусный узел от остальных отделов сердца и препятствует доступу возбуждения к ним. Вследствие этого сокращения предсердий и желудочка прекращаются. Венозный синус продолжает сокращаться в исходном ритме. Опыт доказывает наличие в венозном синусе ведущего узла автоматии.

Вторая лигатура Станниуса накладывается между предсердиями и желудочком, она служит для раздражения атриовентрикулярного узла и пробуждения его автоматии. После

наложения второй лигатуры возникают сокращения предсердий и желудочка, но в ином ритме, чем сокращения синуса. Опыт доказывает существование второго узла автоматии, расположенного в атриовентрикулярной области. Регистрируют работу сердца в норме с подведенными лигатурами Станниуса. Затем туго завязывают лигатуру на границе между предсердиями и венозным синусом (рис. 6-17 Б). Сразу после перетяжки предсердия и желудочек останавливаются, а сокращения венозного синуса продолжаются в прежнем ритме. Результаты наложения первой лигатуры регистрируют на самописце. Слабые сокращения венозного синуса можно записать только при очень хорошо отпрепарированном препарате. На некоторых препаратах удается иногда обнаружить самостоятельное проявление автоматии атриовентрикулярного узла через какое-то время после наложения первой лигатуры Станниуса (иногда через несколько минут). Ритм спонтанно возникающих сокращений меньше исходного синусного ритма.

Если же автоматия атриовентрикулярного узла спонтанно не восстанавливается, можно ускорить ее проявление каким-либо внешним стимулом. Таким раздражителем может служить вторая лигатура Станниуса, которая накладывается в области атриовентрикулярной борозды (рис. 6-17 Б). Вторую лигатуру затягивают нетуго, до появления сокращений сердца. Вначале эти сокращения, как правило, довольно часты, но постепенно урежаются, и вскоре устанавливается истинный атриовентрикулярный ритм, который в 2-3 раза реже исходного ритма сердца (рис. 6-17 В2).

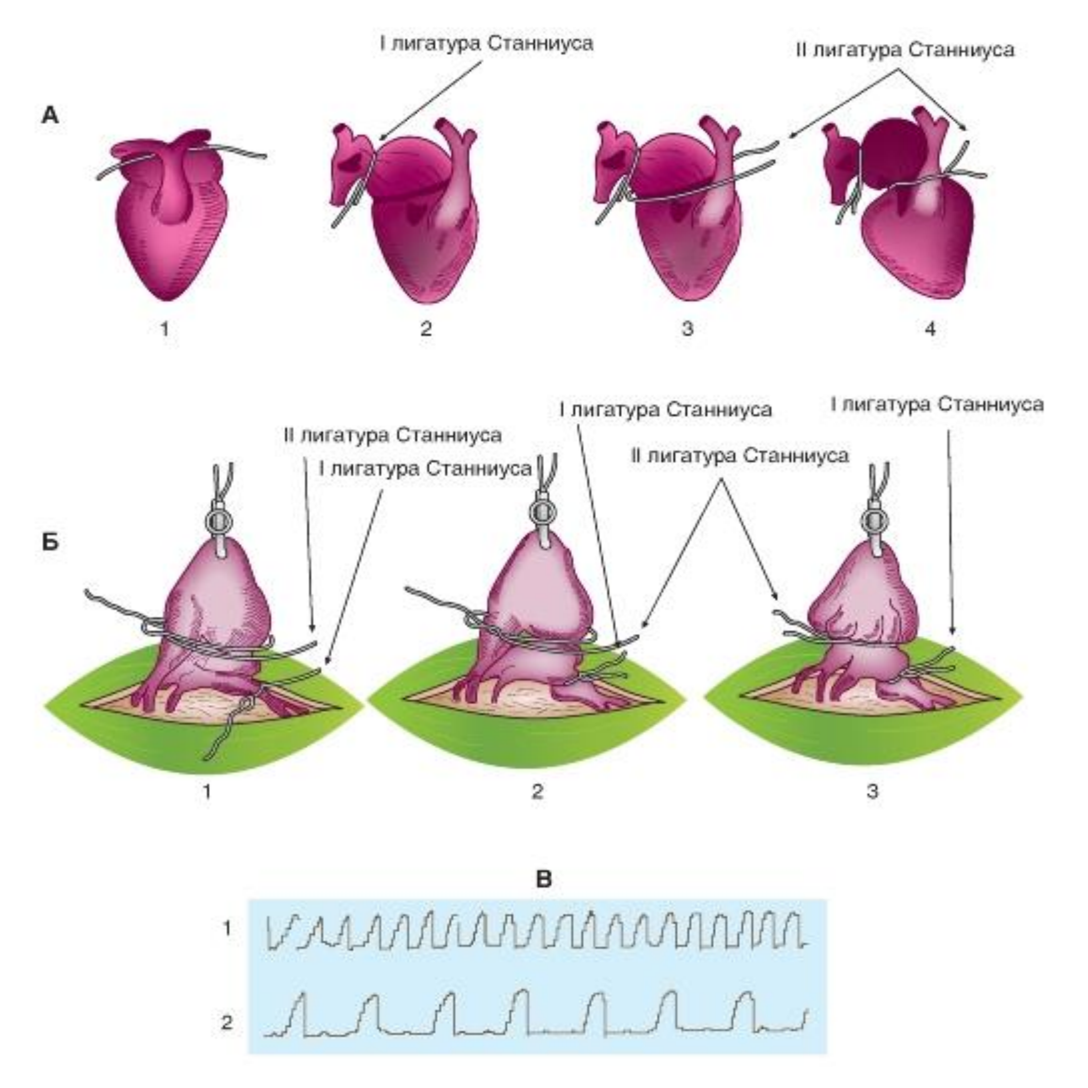


Рис. 6-17. Изучение автоматии различных отделов сердца лягушки - опыт Станниуса.

А - выключение отдельных узлов проводящей системы с помощью лигатур Станниуса: 1 - подведение лигатуры для перевязки венозного синуса; 2 - венозный синус отделен лигатурой от предсердий; 3 - подведена вторая лигатура для отделения предсердий от желудочков; 4 - предсердия отделены от желудочков. Б - схема наложения лигатур Станниуса на сердце лягушки. Принцип наложения лигатур Станниуса с целью получения искусственного блока сердца (I - первая лигатура Станниуса; II - вторая лигатура Станниуса): 1 - подведение первой и второй лигатур Станниуса, 2 - затягивание первой лигатуры Станниуса, 3 - затягивание второй лигатуры Станниуса. В - механограмма сердца лягушки: 1 - механограмма сердца лягушки в норме, 2 - механограмма после искусственного поперечного блока сердца

Влияние температуры на частоту сокращений сердца

Доказательством автоматии сердца служит тот факт, что вырезанное из организма сердце продолжает ритмически сокращаться. Сердце имеет несколько центров автоматизма, однако используя факт влияния температуры на скорость течения физиологических процессов, можно доказать ведущую роль синусного узла в автоматизме сердца. Если нагревать или охлаждать различные отделы сердца лягушки, то выявляется изменение частоты его сокращений только при изменении температуры синуса, тогда как изменение температуры других отделов сердца (предсердий, желудочка) сказывается лишь на силе мышечных сокращений. Эффект влияния температуры можно наблюдать и на изолированном, и на неизолированном сердце лягушки.

У обездвиженной лягушки обнажают сердце (рис. 6-18 А) собирают установку по схеме, представленной на рис. 6-18 Б. Захватывают серфином или лигатурой верхушку сердца и устанавливают штырь регистратора в горизонтальном положении, опуская или поднимая дощечку с лягушкой. К основанию сердца, находящегося в вертикальном положении (к зоне синусного узла), подводят термод, заполненный водой комнатной температуры. С помощью механоэлектрического преобра- зователя записывают на самописце кривую сокращений сердца - механограмму (рис. 6-18 В1).

По термоду пропускают воду температурой 4 °С и продолжают запись механограммы, регистрируя изменение механограммы сердца (рис. 6-18 В2). После получения устойчивого эффекта вновь пропускают через термод воду комнатной температуры для получения исходной механограммы (рис. 6-18 В3). Затем пропускают через термод воду температурой около 36 °С и продолжают запись механограммы, регистрируя изменение механограммы сердца (рис. 6-18 В4). После получения эффекта пропускают через термод воду комнатной температуры для получения исходной механограммы (рис. 6-18 В5). налогичным образом проводят исследование влияния температуры на частоту сокращений сердца, перемещая термод к другим участкам сердца (желудочку).

После прекращения температурного воздействия изолируют сердце из организма, для чего предварительно перевязывают сосуды и перерезают их ниже места перевязки. Перерезают полую вену, следя за тем, чтобы не повредить венозный синус. Если изоляция сделана правильно, то сердце, вырезанное из тела лягушки и помещенное в физиологический раствор, будет сокращаться продолжительное время.

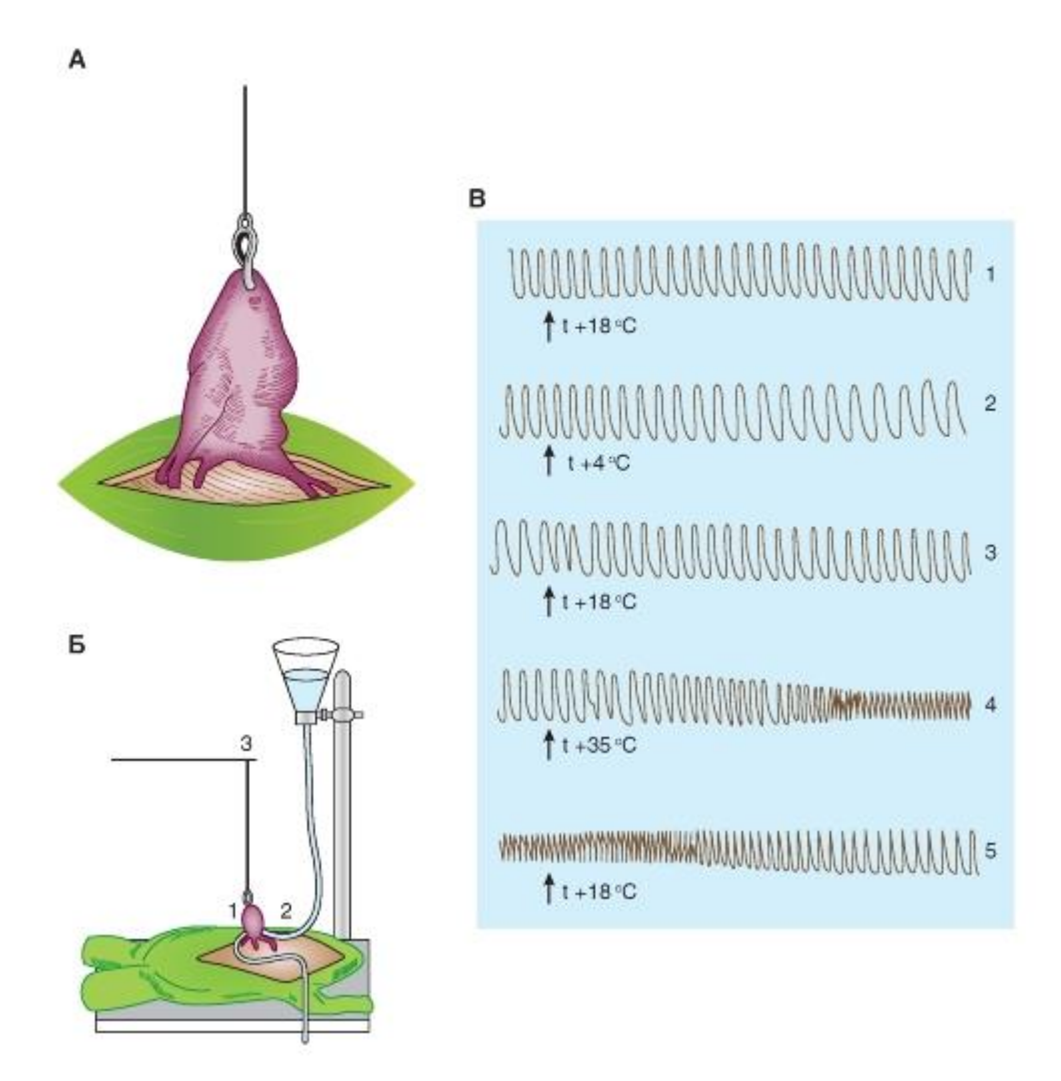


Рис. 6-18. Влияние нагревания и охлаждения венозного синуса на частоту сокращений сердца лягушки (опыт Гаскелла).

А - схема сердца с серфином, соединенным с регистратором. Б - схема постановки опыта по изучению влияния температуры на автоматию сердца. В - непрерывная запись механической активности сердца

Условия необходимые для возникновения возбуждения

Сердечная мышца обладает рядом свойств, характерных для любой мышцы, в том числе возбудимостью, т.е. способностью отвечать на действие адекватного раздражителя специфическим изменением ионных токов с последующим изменением потенциала, т.е. отвечать возбуждением на раздражение. Чаще всего возбудимость определяют по порогу раздражения, т.е. по минимальной силе раздражителя, вызывающей ответ. Возбудимость сердечной мышцы, как и любой возбудимой ткани (скелетной и гладкой мышц, нервных волокон), меняется во время ее деятельности. При развитии возбуждения сердце теряет способность отвечать на раздражение новой волной возбуждения. Такое состояние потери возбудимости называют абсолютной рефрактерностью. Период абсолютной рефрактерности совпадает с систолой сердца и продолжается в желудочке 0,27 с. Любой силы раздражитель не способен возбудить сердечную мышцу в этот период. В основе механизма абсолютной рефрактерности лежит явление активации всех каналов входящего тока (прежде всего быстрых натриевых каналов, обеспечивающих ионные токи в фазу

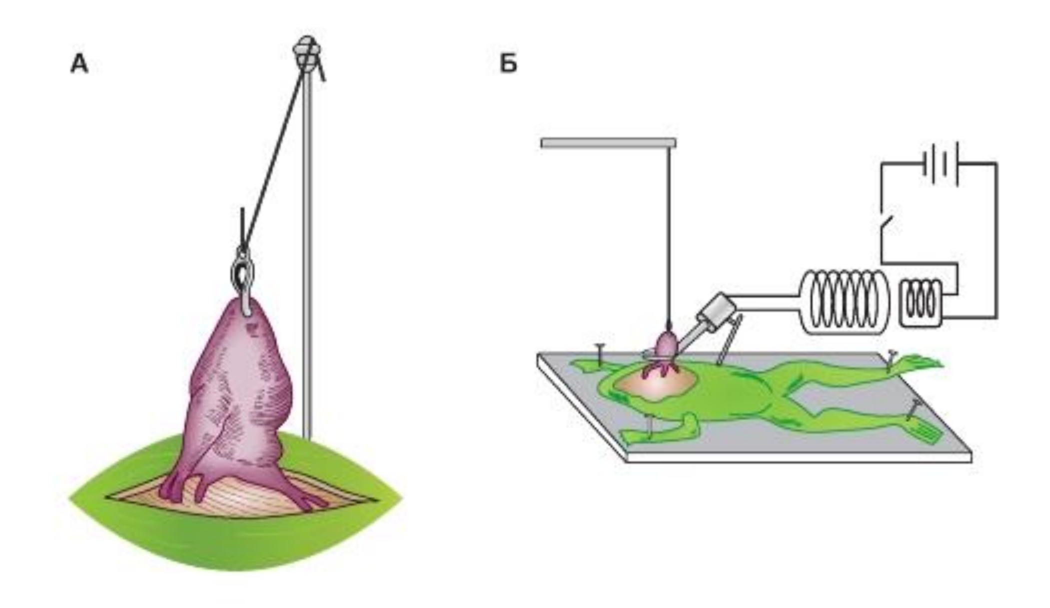
деполяризации потенциала действия) с последующей их инактивацией в фазу плато, на которую и приходится фаза абсолютной рефрактерности. Для снятия этой инактивации необходимо смещение потенциала в отрицательную область. Поэтому применение раздражителя любой силы неэффективно.

Абсолютная рефрактерность сменяется состоянием пониженной возбудимости или относительной рефрактерности, которая продолжается в мышце желудочка около 0,03 с и совпадает с фазой его расслабления. Возбудимость сердца в этот период постепенно нарастает, но остается ниже нормы. В это время можно возбудить сердечную мышцу, нанося раздражения большей, чем обычно, силы. В основе механизма относительной рефрактерности лежит явление снятия инактивации всех каналов входящего тока и параллельное приближение потенциала клеток к уровню мембранного потенциала. Именно поэтому в поздний период относительной рефрактерности сердце легче возбудить, чем в ранний.

Наконец, возбудимость сердца возвращается к норме. С развитием в сердце новой волны возбуждения повторяются вышеописанные изменения возбудимости. Выражением возбуждения сердечной мышцы является потенциал действия. При соотношении изменения возбудимости мышцы сердца и потенциала действия можно видеть, что абсолютная рефрактерность занимает большую часть потенциала действия. Относительная рефрактерность приходится на фазу реполяризации. Раздражение, нанесенное на сердечную мышцу в период нормальной возбудимости и относительной рефрактерности, вызывает добавочное, внеочередное сокращение - экстрасистолу. Если внеочередное раздражение подается на венозный синус, то оно вызывает преждевременное возникновение импульса возбуждения в синусном узле и развитие внеочередного сердечного цикла. Следующий импульс возбуждения и соответствующий ему сердечный цикл возникают через обычный интервал времени. После желудочковой экстрасистолы наступает удлиненная, так называемая компенсаторная пауза. Происхождение ее связано с тем, что очередной импульс, приходящий в желудочек из синусного узла, попадает в рефрактерную фазу экстрасистолы. Этот импульс не может вызвать сокращения желудочка, оно наступает лишь в ответ на следующий импульс водителя ритма. Выпадение одного сокращения и создает удлиненную паузу.

У лягушки обнажают сердце (рис. 6-19 А). Собирают установку по схеме, представленной на рис. 6-19 Б. Захватывают серфином или лигатурой верхушку сердца и соединяют с механоэлектрическим преобразователем. На макроманипуляторе закрепляются вилочковые электроды, соединенные со стимулятором, которые подводятся к желудочку. Записывают кривую сокращений сердца - механограмму.

Исследование изменений возбудимости сердца производят путем получения экстрасистолы и определения интенсивности (раздражения, вызывающего ее в различные моменты деятельности желудочка). Внеочередное раздражение подают на желудочек в виде прямоугольных импульсов электрического тока от электростимулятора.



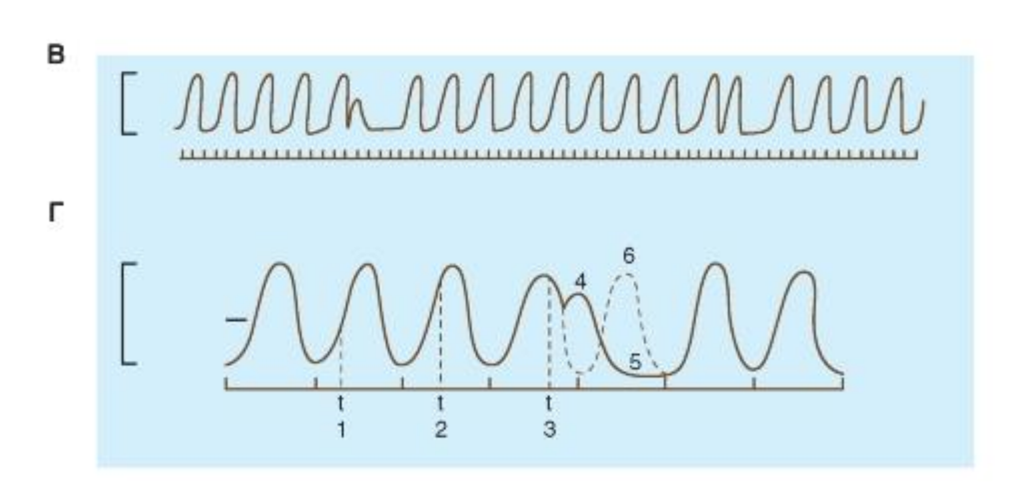


Рис. 6-19. Получение желудочковой экстрасистолы на сердце лягушки.

А - схема сердца с серфином. Б - схема постановки опыта. В - запись механограммы лягушки. Отметка времени 1 с. Видны две экстрасистолы. Г - желудочковая экстрасистола и компенсаторная пауза. Схематическое изображение моментов нанесения внеочередных раздражений (1, 2, 3), желудочковая экстрасистола (4), компенсаторная пауза (5), несостоявшееся сокращение обозначено пунктиром (6). Внизу отметка времени

Понятие о реентри

При определенных условиях сердечный импульс может снова возбудить некоторую область миокарда, через которую он проходил ранее. Это явление, известное как реентри (циркуляция волны возбуждения), ответственно за многие клинические аритмии (нарушения сердечного ритма). Реентри может бытьупорядоченным или беспорядочным. В случае упорядоченной формы реентри импульс проходит по фиксированному анатомическому пути, в то время как при беспорядочной форме реентри путь непрерывно меняется. Условия необходимые для

реентри иллюстрируются на рис. 6-20. Необходимое условие для реентри состоит в том, что в некоторой точке петли импульс может проходить в одном направлении, но не в другом. Это явление названо однонаправленным блоком. Хотя однонаправленный блок является необходимым условием для реентри, сам он не может вызвать циркуляции возбуждения. Чтобы возникло реентри, эффективный рефрактерный период области реентри должен быть короче, чем время проведения по петле. Функциональные компоненты петель реентри, ответственные за специфические аритмии в интактном сердце, разнообразны. Некоторые петли - большие и включают все спеиализированные проводящие пути, в то время как другие - микроскопические. Петля может включать кардиомиоциты, специализированные волокна проводящей системы, клетки узлов и атриовентрикулярные ткани почти в любой мыслимой компоновке. К тому же клетки сердца в петле могут быть нормальными или патологическими. Следовательно, условиями, которые поддерживают реентри, являются те, которые продлевают время проведения или сокращают эффективный рефрактерный период.

У пациентов с нерегулярными преждевременными деполяризациями, время появления этих внеочередных сокращений может обуславливать их клиническое состояние. Если они происходят на поздней стадии периода относительной рефрактерности, предшествующей деполяризации, или после полной реполяризации, то преждевременная деполяризация, вероятно, несущественна. Однако если преждевременные деполяризации происходят на ранней стадии периода относительной рефрактерности, проведение преждевременного импульса от места возникновения будет медленным, и, следовательно, возникновение реентри более вероятно. Если реентри нерегулярено (т.е. если наступает фибрилляция), последствия могут быть очень серьезными.

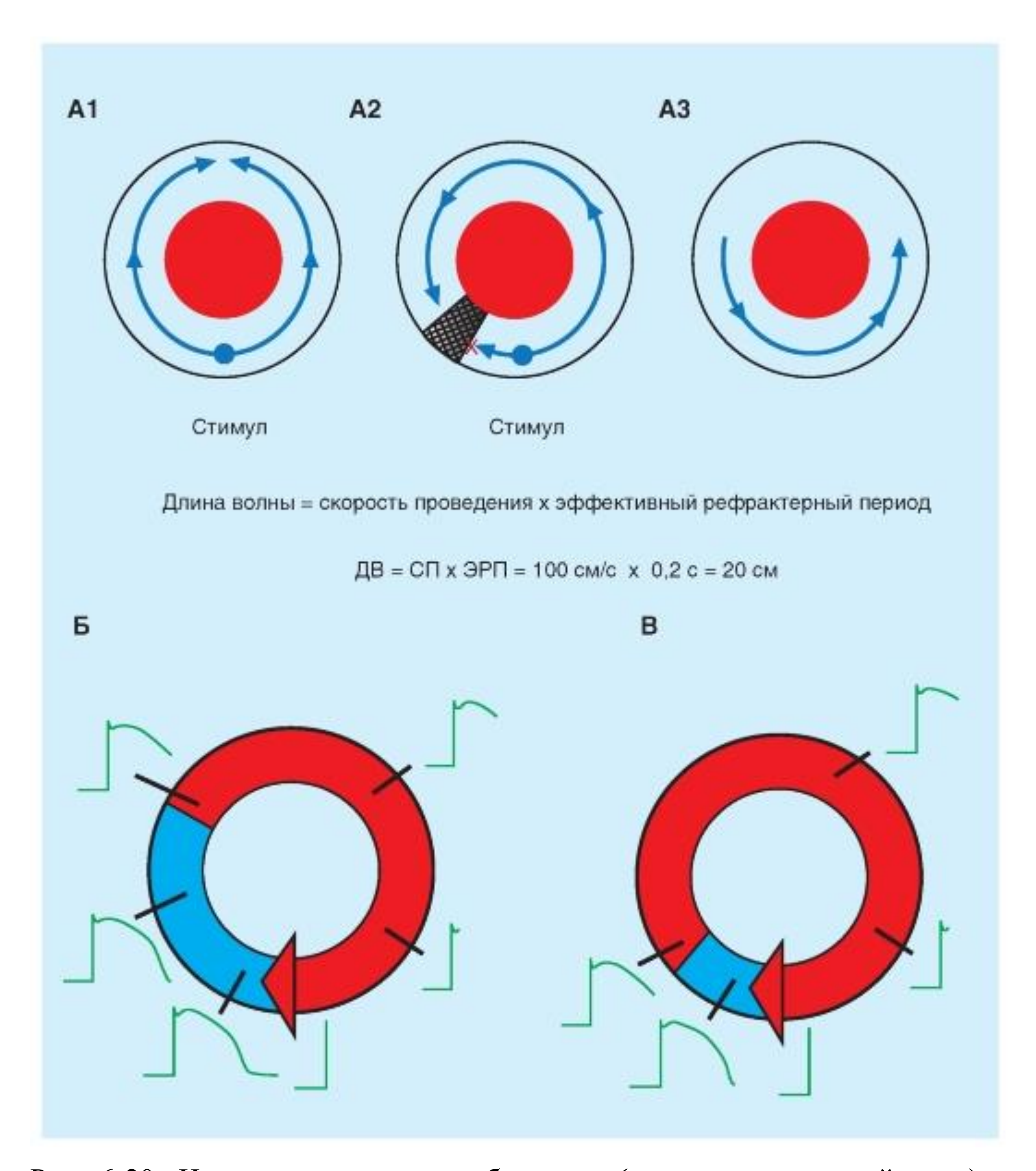


Рис. 6-20. Циркуляция волны возбуждения *(re-entry* - повторный вход) в кольце возбудимой ткани (по Mayer и Mines).

А - циркуляция волны возбуждения. А1 - при стимуляции кольца в определенной точке распространяющиеся импульсы сталкиваются. А2 - во время стимуляции на короткое время сдавливается заштрихованный участок, при этом возбуждение распространяется только в одном направлении, так как в области сжатия распространение импульса блокируется. А3 - кольцо больше не пережимается, импульс возвращается к исходной точке и затем продолжает свое движение по кольцу, начинается циркуляция возбуждения. Длина волны (ДВ) для *re-entry* равна произведению скорости проведения (СП) возбуждения на эффективный рефрактерный период (ЭРП). Значения СП и ЭРП, взяты для нормальной ткани рабочего миокарда человека. Циркуляция возбуждения по кольцу возможна только при условии, если ДВ меньше, чем путь, по которому двигается волна (длина окружности - $2\pi r$). *Б* - циркуляция волны возбуждения вокруг анатомического препятствия. В - циркуляция волны возбуждения вокруг функционального препятствия. На (Б) и (В) стрелкой отмечено направление распространение волны. Синим цветом закрашены участки ткани, находящиеся в состоянии абсолютной рефрактерности. Рядом с каждым участком показаны фазы

потенциала действия в данный момент. Циркуляция возбуждения возможна только при наличии возбудимого окна между «головой» и «хвостом» волны

Ранние и задержанные деполяризации

Триггерная (пусковая или запускающая) активность называется так потому, что она всегда сопряжена с предшествующим потенциалом действия. Она вызываетсяследовыми деполяризациями. Различают два типа следовых деполяризаций (рис. 6-21 А): раннюю *(early afterdepolarization:* РПД) и задержанную *(delayed afterdepolarization:* ЗПД).

Ранние постдеполяризации. РПД имеют тенденцию возникать ближе к концу плато потенциала действия или в течение фазы реполяризации, но прежде чем в клетке полностью закончится реполяризация. Чаще всего РПД возникают тогда, когда преобладает медленная частота сердечных сокращений; высокая частота сердечных сокращений их подавляет РПД. В эксперименте, показанном на рис. 6-21 Б, в препарате изолированного волокна Пуркинье РПД вызваны цезием. Явных следовых деполяризаций не наблюдается, когда препарат искусственно стимулируется импульсами с межстимуляционным интервалом в 2 с. Если период стимуляции увеличивается до 4 с, то появляются РПД. Большинство РПД - подпороговые *(первые две стрелки),* но одна из РПД достигает порога и запускает потенциал действия. Когда период стимуляции увеличивается до 6 с, каждый вызванный стимуляцией потенциал действия генерирует РПД, которая запускает второй потенциал действия. Кроме того, когда длительность межстимуляционного интервала увеличивается до 10 с, каждый вызванный стимуляцией потенциал действия запускает залп из четырех или пяти дополнительных потенциалов действия.

Прямая корреляция между длительностью потенциала действия клетки и ее способности к развитию РПД вероятно связана со временем, требуемым для Ca^{2+}-каналов в мембранах клетки, чтобы восстановиться от инактивации. Когда длительность потенциала действия увеличена, Ca^{2+}-каналы, которые были активированы в начале плато, имеют достаточное время, чтобы восстановиться от инактивации, прежде чем клетка полностью реполяризуется. Эта вторичная активация может запустить раннюю постдеполяризацию.

Задержанные постдеполяризации. В отличие от РПД, ЗПД чаще происходят, когда частота сердечных сокращений высока. Наиболее важные характеристики ЗПД показаны на рис. 6-21 В. В эксперименте, представленном на этом рисунке, трансмембранные потенциалы зарегистрированы от волокон Пуркинье, подвергнутых воздействию высокой концентрации ацетил-строфантидина, вещества подобного дигиталису. В отсутствие каких-либо сильных раздражителей, эти волокна являются молчащими.

В каждой записи на рис. 6-21 В последовательность из шести вызванных стимуляцией деполяризаций вызывалась импульсами с определенным периодом. При длительности межстимуляционного интервала в 800 мс, последняя вызванная стимуляцией деполяризация сопровождается краткой деполяризацией (ЗПД), которая не достигает порога.

При уменьшении длительности межстимуляционного интервала до 700 мс, ЗПД, которая следовала за последним вызванным стимуляцией сокращением, достигает порога, и в результате наступает не вызванная стимуляцией деполяризация (или экстрасистола). Эта экстрасистола сама сопровождается подпороговым потенциалом последействия. Уменьшение длительности межстимуляционного интервала до 600 мс также вызывает экстрасистолу после последней вызванной стимуляцией деполяризации. Однако потенциал последействия, который следует за экстрасистолой, достигает порога и возникает вторая экстрасистола. Когда шесть вызванных стимуляцией деполяризаций

отделены интервалами в 500 мс, вызывает последовательность из трех экстрасистол. Более короткий период стимуляции или немного большие концентрации ацетил-строфантидина вызывают длинную последовательность не вызванных стимуляцией сокращений; такая последовательность напоминает пароксизмальную тахикардию.

ЗПД связаны с повышением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} $[Ca^{2+}]_{in}$, например, при увеличении концентрации внеклеточного Ca^{2+} и введении токсических количеств гликозидов наперстянки. Повышение концентрации $[Ca^{2+}]_{in}$ вызывает осциллирующий выброс Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума. Следовательно, в кардиомиоцитах DADs сопровождаются малыми, ритмическими изменениями в развиваемой силе. Высокая $[Ca^{2+}]_{in}$ также активируют некоторые мембранные каналы, которые проводят Na^+ и K^+. Суммарный поток этих катионов составляет транзиторный входящий ток, I_{ti}, который является, по крайней мере, частично ответственным за следовую деполяризацию мембраны клетки. Повышенная концентрация $[Ca^{2+}]_{in}$ может также активировать электрогенный обменник $3Na^+_{in}/Ca^{2+}_{out}$. Он также создает суммарный ток катионов внутрь, который вносит вклад в ЗПД.

Наконец, на рис. 6-21 Г показано возникновение триггерной активности, обусловленной появлением ЗПД, вызванных оубаином.

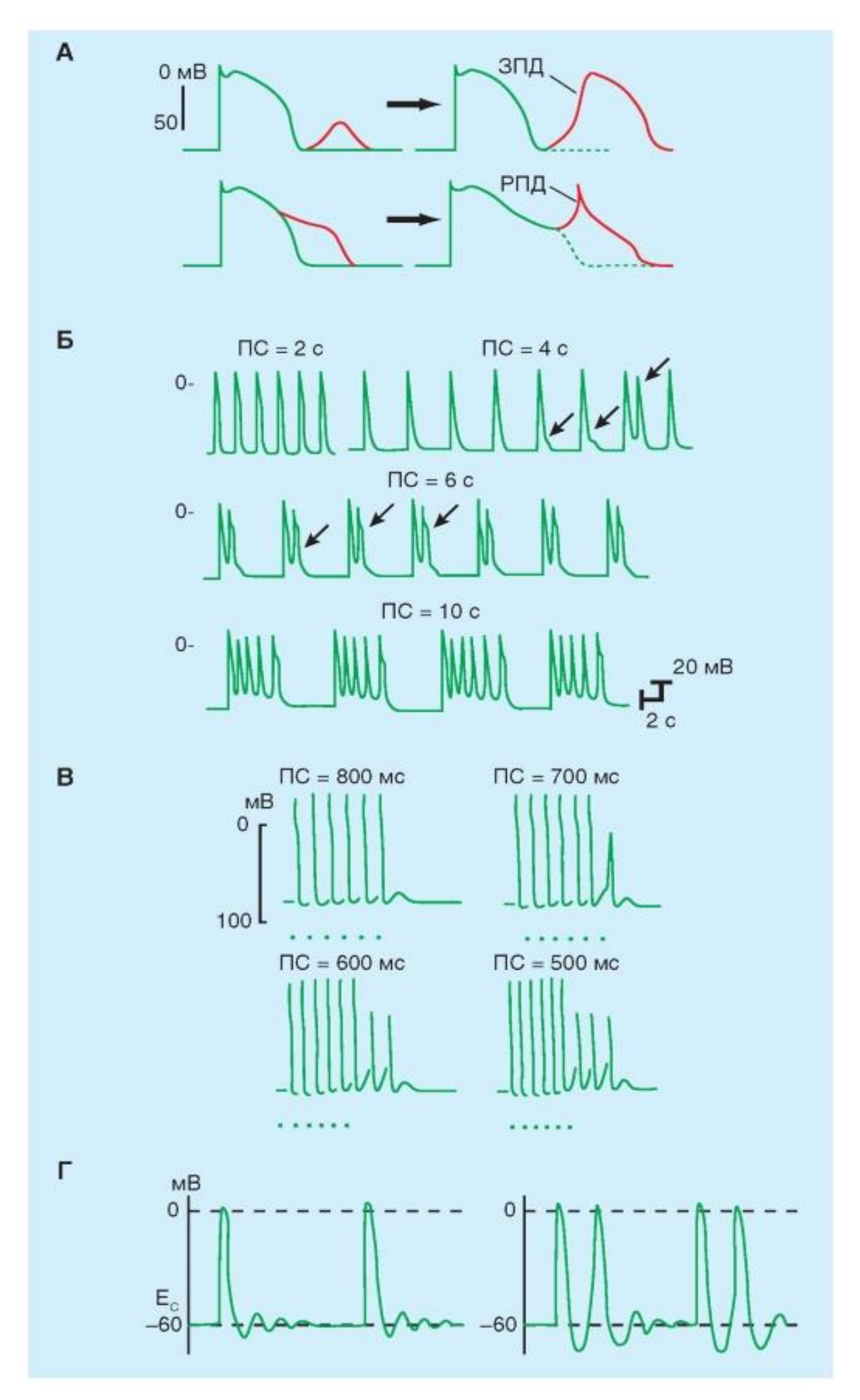


Рис. 6-21. Триггерная активность, вызванная в сердечных клетках ранними постдеполяризациями (РПД), или иначе *early afterdepolarization* (EAD), и задержанными постдеполяризациями (ЗПД), или иначе *delayed afterdepolarization* (DAD)

Возможности фармакологического влияния на длительность потенциалов действия кардиомиоцитов

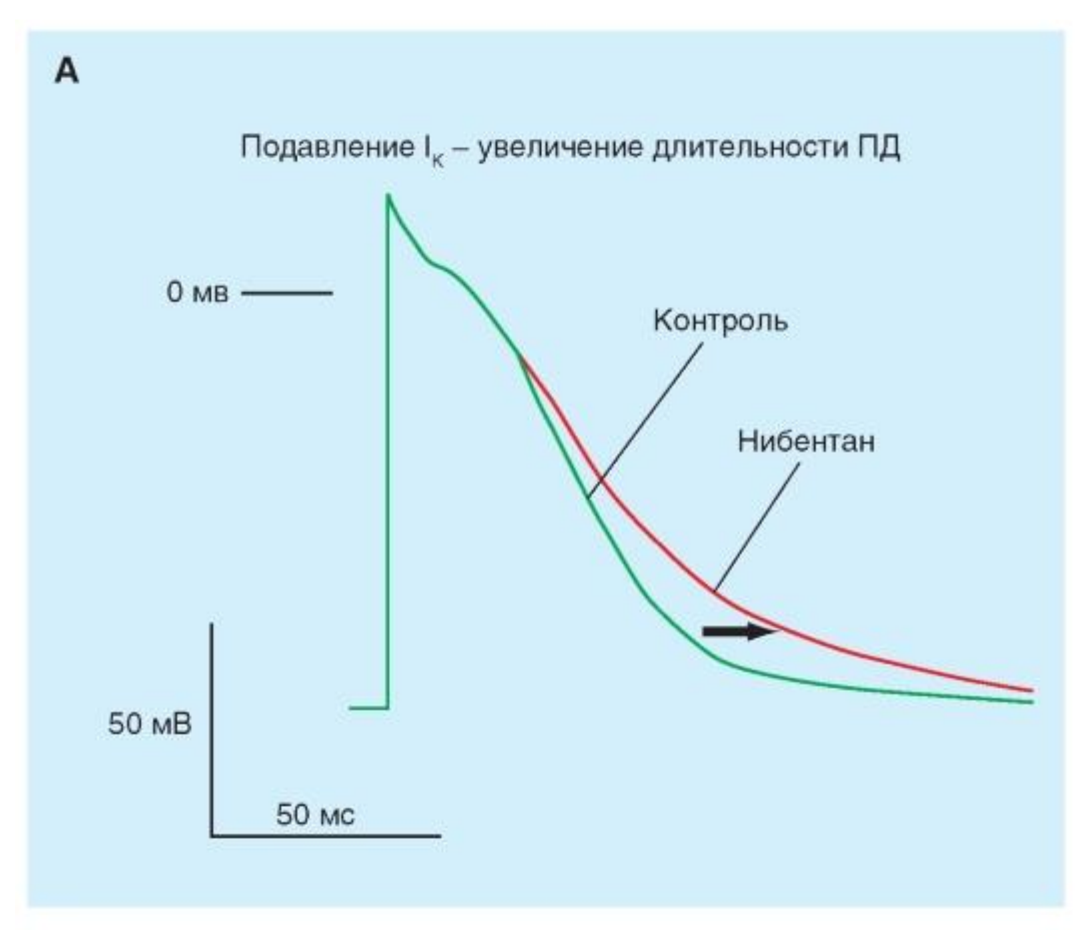
Длительность потенциала действия в основном зависит от активности калиевых каналов, которые ответственны за реполяризацию. Выходящий транзиторный калиевый ток и калиевый ток задер - жанного выпрямления являются ответственными за длительность потенциала действия. Известно, что длительность потенциала действия желудочковых кардиомиоцитов существенно превышает длительность потенциалов клеток предсердия. Это объясняется большей плотностью калиевого тока в предсердных кардиомиоцитах. Длительность потенциалов действия в разных желудочковых кардиомиоцитах может варьировать и именно калиевый ток задержанного выпрямления будет ответственным за эти различия.

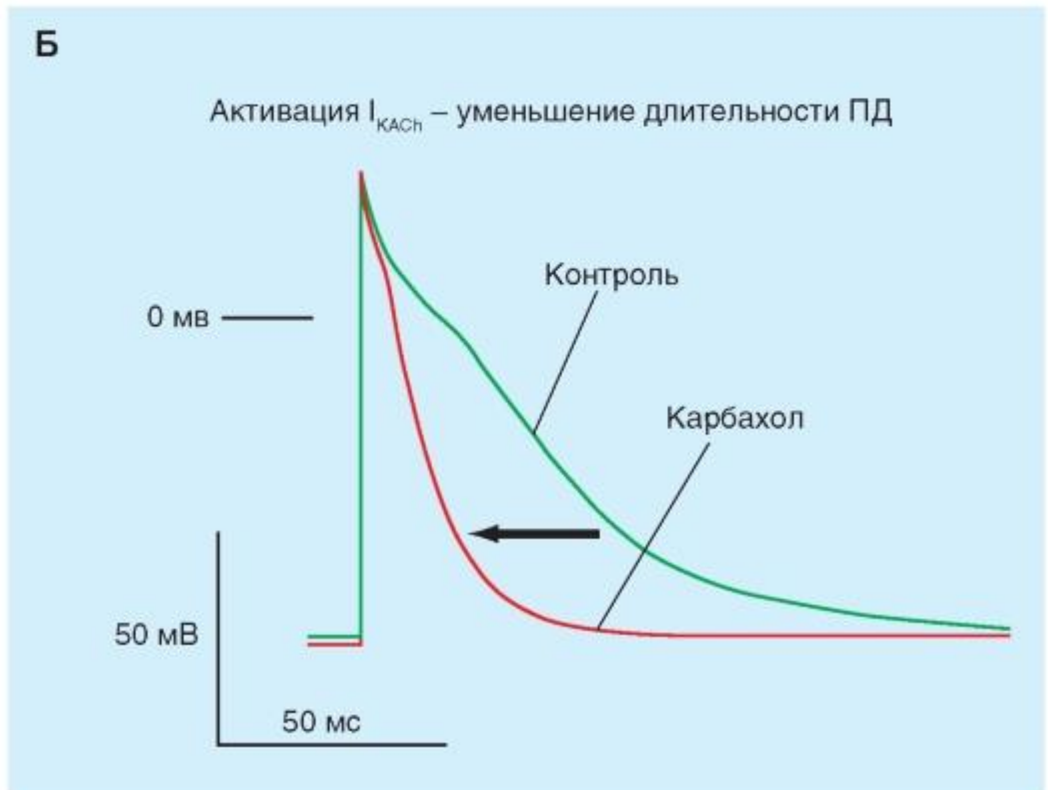
Длительность потенциалов действия имеет существенное значение для нормальной работы сердца, так как от нее зависят фазы невозбудимости сердечных клеток. В случаях нарушения ритма, когда сокращен эффективный рефрактерный период, могут возникать дополнительные внеочередные эктопические возбуждения, что снижает эффективность работы сердца как насоса. Для предотвращения подобных явлений в клинике применяют антиаритмические препараты, которые удлиняют потенциал действия, не изменяя остальные его параметры, за счет избирательного снижения калиевого тока задержанного выпрямления. На рис. 6-22 А показано действие антиаритмического препарата - нибентана, который в результате подавления калиевого тока увеличил длительность потенциала действия.

В некоторых случаях необходимо добиться обратного эффекта, а именно сократить длительность потенциалов действия. В этих случаях используют препараты, которые активируют калиевые токи и тем самым укорачивают длительность потенциалов, уменьшая тем самым эффективный рефрактерный период. К таким препаратам относится карбахол. Это м- и н-холиностимулятор, синтетическое производное холина. Он связывается с м- и н-холинорецепторами и возбуждает их, имитируя эффект ацетилхолина. На рис. 6-22 Б наглядно представлен эффект карбахола, выражающийся в значительном укорочении потенциала действия кардиомиоцита предсердия.

Рис. 6-22. Изменение длительности потенциала действия (ДПД) под действием различных веществ.

А - ДПД волокна правого предсердия кролика за счет подавления антиаритмиком III класса нибентаном K^+-каналов задержанного выпрямления *(delayed rectifier channels),* формирующих ток I_K. Б - уменьшение ДПД волокна правого предсердия кролика за счет активации выходящего калиевого тока (I_{KACh}) холинергическим агонистом карбахолом. При действии карбахола за счет активации I_{KACh}, происходит также смещение потенциала покоя - гиперполяризация





Фазовые изменения возбудимости во время возбуждения кардиомиоцита

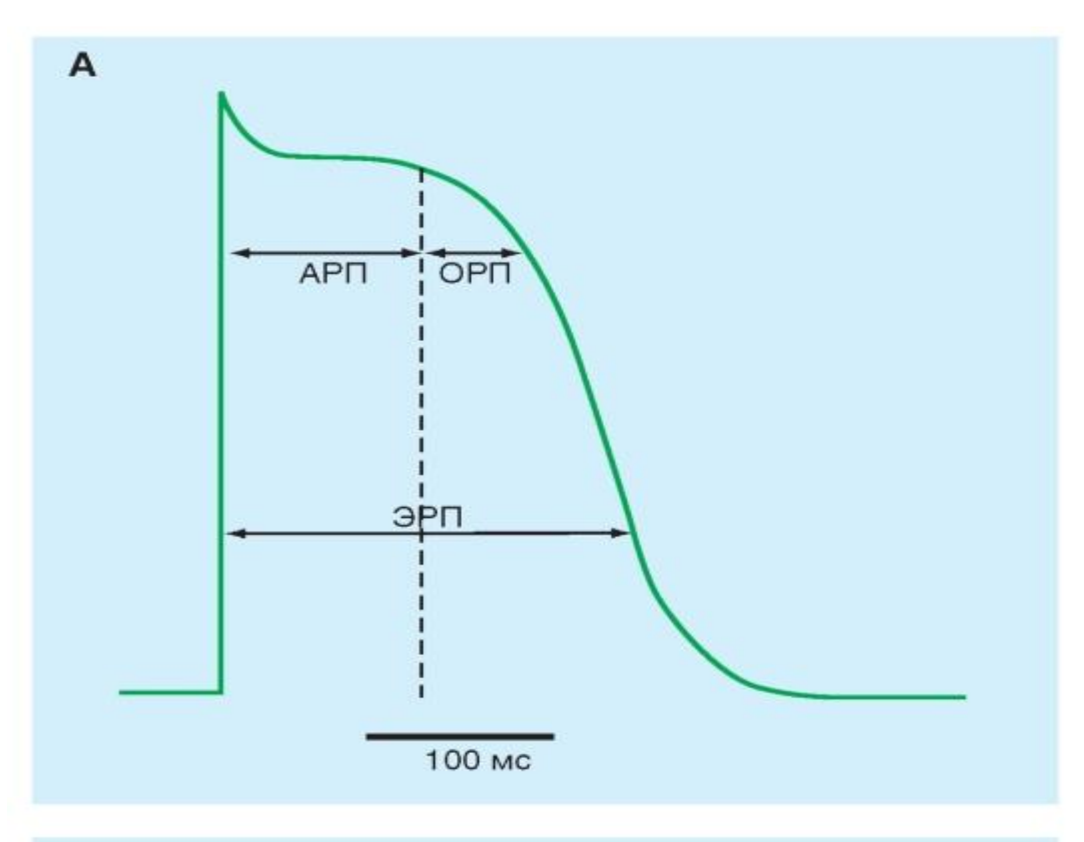
В процессе потенциала действия возбудимость клетки меняется, что определяется теми механизмами, которые лежат в основе генерации потенциала действия. Обычно выделяют несколько фаз, отражающих изменения возбудимости клетки в течение

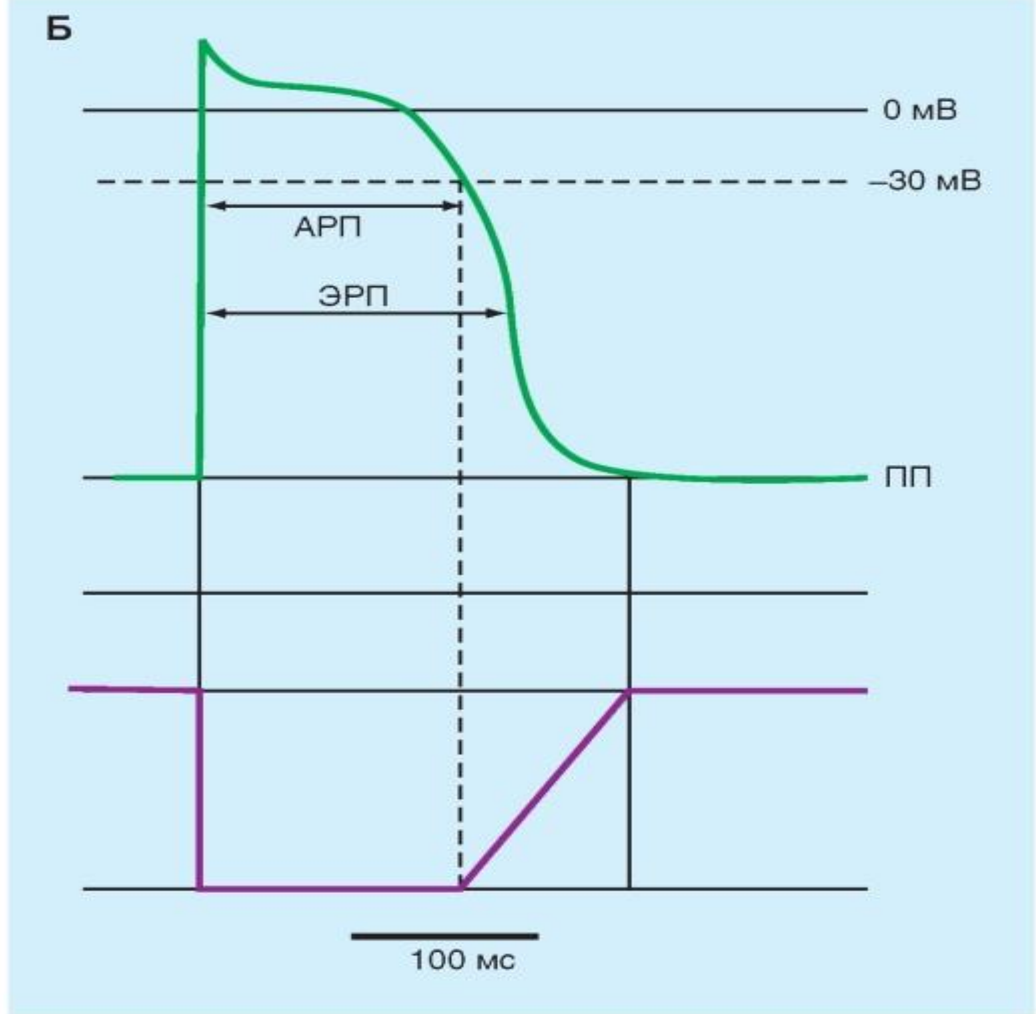
развития потенциала действия. Фаза нормальной возбудимости характерна для периода покоя клетки, фаза абсолютной рефрактерности - клетку возбудить невозможно, и, наконец, фаза относительной рефрактерности - клетка принципиально может быть возбуждена.

На рис. 6-23 в верхней части представлен потенциал действия рабочего кардиомиоцита. На уровне потенциала покоя мембрана клетки имеет нормальную возбудимость (принятую условно за 100%). Далее, для того, что бы возбудить клетку требуется пороговый импульс электрического тока, который открывает все Na^+-каналы. Начинается фаза деполяризации потенциала действия. В этот период, именно из-за активации всех потенциал-управляемых Na^+-каналов, клетку невозможно вторично возбудить. То есть возбудимость сразу же падает до 0%, и начинается поддерживаемая фаза абсолютной рефрактерности. Эта фаза длится до того момента, пока фаза реполяризации потенциала действия не пересечет нулевую линю. Чем ближе реполяризация потенциала действия подходит к уровню потенциала покоя, тем проще вторично вызвать процесс возбуждения мембраны клетки. Все это время мембрана клетка находится в фазе относительной рефрактерности. Наконец, реполяризация пересает потенциал покоя. Если в этой точке мы подадим тестовый импульс, ответом будет полноценный потенциал действия. Следовательно, при возврате к уровню потенциала покоя возбудимость будет вновь нормальной и равной 100%.

Следует отметить, что у рабочего кардиомиоцита фаза относительной рефрактерности начинается позже, чем у других типов клеток, поскольку выход из инактивации Na^+-каналов начинается приблизительно с -30 мВ. Разумеется, рисунки представлены схематично.

Рис. 6-23. Фазовые изменения возбудимости (фиолетовая кривая) и их связь с потенциалом действия рабочего кардиомиоцита (зеленая кривая). Эффективный рефрактерный период (ЭРП), абсолютный рефрактерный период (АРП), за ним следует относительный рефрактерный период (ОРП)





Механизм электромеханического сопряжения в кардиомиоцитах

Сопряжение возбуждения - сокращения иначе называется электромеханическим сопряжением. Его идею отражают три кривые, приведенные на рис. 6-24 А, - потенциал действия (1), который запускает процесс, изменение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} $[Ca^{2+}]_{in}$ на его фоне (2), что запускает механизм сокращения и механограмма (3), т.е. само сокращение.

Ca^{2+} существенно важен для сокращения сердца. *Удаление Ca^{2+} из внеклеточной жидкости приводит к*уменьшению силы сердечных сокращений и последующей *остановке сердца в диастоле.* Напротив, *увеличение концентрации внеклеточного Ca^{2+}* увеличивает силу сердечных сокращений, и очень высокие концентрации Ca^{2+} *приводят к остановке сердца в систоле.* Свободный внутриклеточный Ca^{2+} является ионом, отвечающим за сократительную способность миокарда.

Волна возбуждения в сердечной мышце быстро распространяется вдоль сарколеммы клеток миокарда от клетки к клетке через щелевые контакты. Возбуждение также распространяется внутрь клеток через поперечные трубки, которые инвагинированы в сердечные волокна на полосах Z (рис. 6-24 Б). Во время плато (фаза 2) потенциала действия повышается проницаемость сарколеммы для Ca^{2+}. Ca^{2+} входит в клетку по его электрохимическому градиенту через Ca^{2+}-каналы сарколеммы и ее инвагинаций, то есть через мембраны Т-системы.

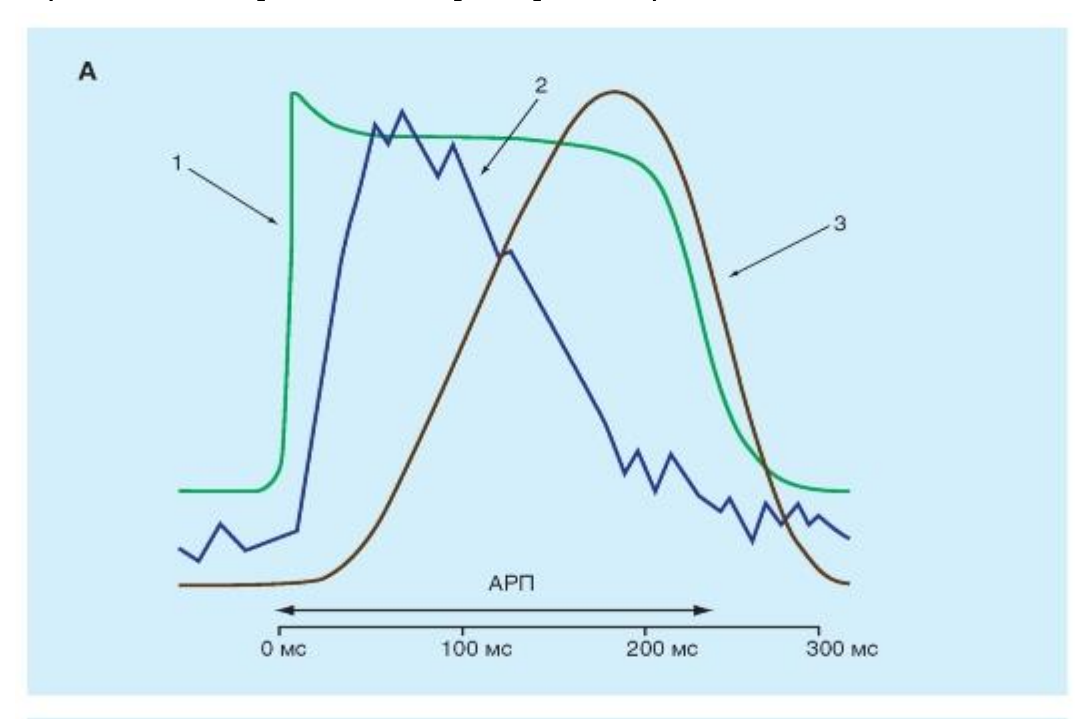
Считается, что открытие Ca^{2+}-каналов происходит в результате фосфорилирования протеинов каналов с помощью циклической аденозинмонофосфат-зависимой протеинкиназы *(цАМФ-зависи-* мой протеинкиназы). Первоначальным источником внеклеточного Ca^{2+} является интерстициальная жидкость (10^{-3} М Ca^{2+}). Некоторое количество Ca^{2+} может также быть связано с сарколеммой и с гликокаликсом,мукополисахаридом, покрывающим сарколемму. Количество Ca^{2+}, который попадает внутрь клетки из внеклеточного пространства, недостаточно для того, чтобы вызвать сокращение миофибрилл. Вошедший внутрь Ca^{2+} («запускающий» Ca^{2+}) вызывает высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума. $[Ca^{2+}]_{in}$ возрастает от уровня покоя примерно в 10^{-7} М до уровней от 10^{-6} до 10^{-5} во время возбуждения. Затем Ca^{2+} связывается с белком тропонином-С. Кальциево-тропониновый комплекс взаимодействует с тропомиозином, чтобы снять блок с активных участков между актиновыми и миозиновыми филаментами. Это снятие блока позволяет образовываться циклическим поперечным связям между актином и миозином и, следовательно, позволяет миофибриллам сокращаться. Механизмы, которые повышают $[Ca^{2+}]_{in}$, увеличивают развиваемую силу сердечных сокращений, а механизмы, которые снижают $[Ca^{2+}]_{in}$, уменьшают ее.

В конце систолы приток Ca^{2+} в клетку прекращается и саркоплазматический ретикулум не получает дальнейшей стимуляции для высвобождения Ca^{2+}. Фактически саркоплазматический ретикулум начинает активно поглощать Ca^{2+} благодаря кальциевому насосу, который работает за счет энергии аденозинтрифосфата. Работа этого насоса стимулируется фосфоламбаном в результате фосфорилирования фосфоламбана *цАМФ*-зависимой протеинкиназой. К тому же фосфорилирование тропонина I подавляет связывание Ca^{2+} тропонином-С. Этот процесс позволяет тропомиозину снова заблокировать участки взаимодействия актиновых и миозиновых нитей, что приводит к расслаблению (диастоле).

И сокращения, и расслабления сердечной мышцы ускоряются катехоламинами и активацией аденилатциклазы. Увеличение *цАМФ* стимулирует цАМФ-зависимую протеинкиназу, которая фосфорилирует кальциевый канал в сарколемме. Эти процессы приводят к тому, что больше Ca^{2+} поступает в клетку, ускоряя, таким образом, сердечные сокращения. Однако эти процессы также ускоряют и *релаксацию* путем фосфорилирования фосфоламбана, который увеличивает захват

Ca^{2+} саркоплазматическим ретикулумом, и путем фосфорилирования тропонина I, что угнетает связывание Ca^{2+} с тропонином-С. Таким образом, процессы фосфорилирования, вызванные *цАМФ*-зависимой протеинкиназой, служат для увеличения как скорости сердечных сокращений, *так и* скорости релаксации. Митохондрии также поглощают и высвобождают Ca^{2+}, но этот процесс протекает слишком медленно, чтобы влиять на нормальный процесс сопряжения возбуждения и сокращения (электромеханическое сопряжение). Лишь при очень высоких уровнях внутриклеточного Ca^{2+} (при патологических состояниях) митохондрии всасывают значительное количество Ca^{2+}.

Ca^{2+}, поступающий в клетку для инициирования сокращения, должен быть удален во время диастолы. Это удаление из цитозоля осуществляется прежде всего за счет $3Na^+/1Ca^{2+}$-обменника. Также Ca^{2+} удаляется из клетки электрогенным насосом, который использует *АТФ* для переноса Ca^{2+} через сарколемму.



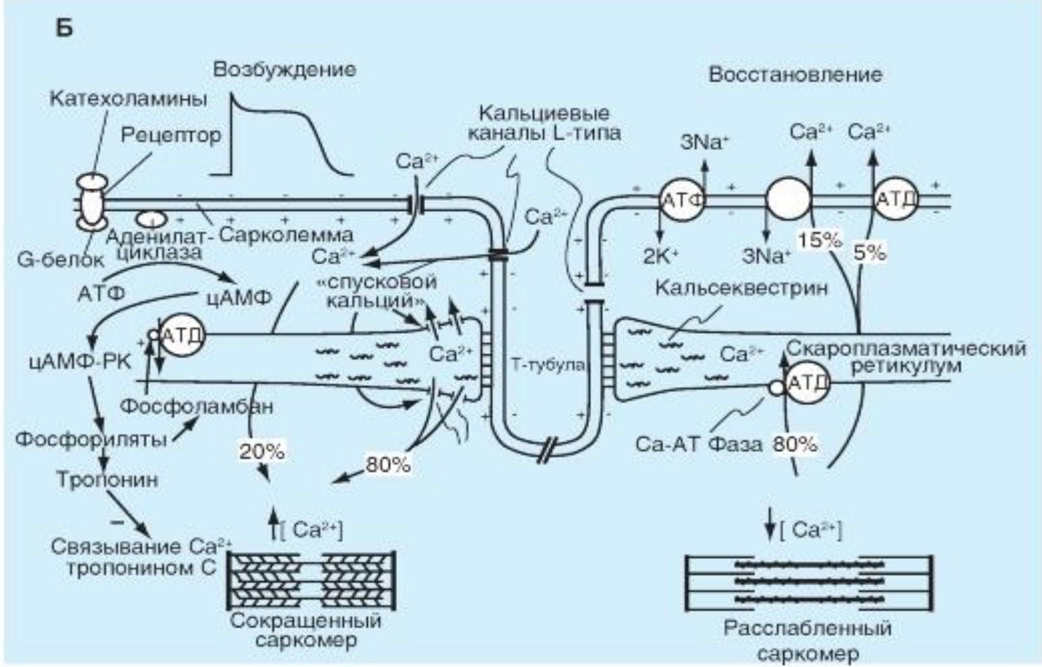


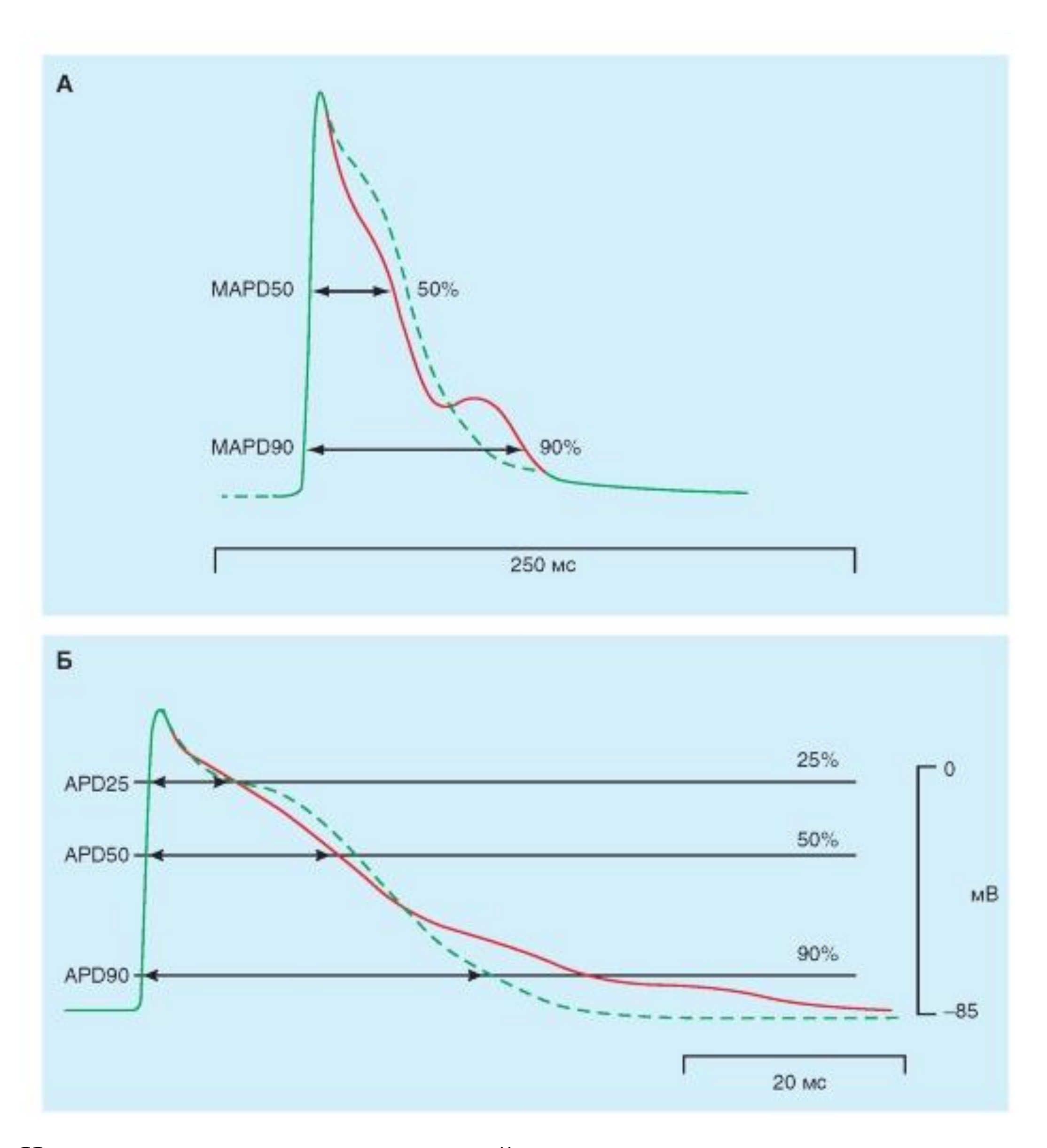
Рис. 6-24. Электромеханическое сопряжение в сердце.

А - кривая, отражающая процесс сопряжения возбуждения и сокращения в миокарде желудочка: 1 - потенциал действия, 2 - внутриклеточное содержание свободных ионов кальция, 3 - сократительная активность, АРП - абсолютный рефрактерный период. Б - механизм электромеханического сопряжения в сердце

Механоэлектрическая обратная связь в сердце

Обратный электромеханическому сопряжению процесс носит название механоэлектрическая обратная связь.Механоэлектрическая обратная связь в сердце представляет собой механизм, при котором механические изменения в миокарде приводят к изменению в нем электрических процессов. Возникает так называемая механо-индуцированная деполяризация мембраны кардиомиоцитов, которая, достигая порога, вызывает экстрапотенциалы действия, что ведет к различным нарушениям частоты и ритма сердечной деятельности. Механические факторы, модулирующие электрическую активность сердца - это растяжение миокарда и/или изменение его сократительной активности.

Для оценки механоиндуцированной деполяризации анализу подвергали монофазный потенциал действия на уровне 25, 50 и 90% фазы реполяризации монофазного потенциала (MAPD25, MAPD50, MAPD90). На фоне растяжения сердца MAP демонстрировал увеличение MAPD90, типичный пример которого представлен на рис. 6-25 А. Кроме этого, наблюдали уменьшение MAPD25 и MAPD50. Изменения MAP90 при механической нагрузке наблюдаются как в здоровом сердце, так и в патологических сердцах. Когда механическая нагрузка приводила к тому, что MAP90 достигал порогового потенциала, возникали экстрасистолы. Но метод регистрации монофазного потенциала считается очень неточным, поэтому позднее был применен метод стандартной микроэлектродной техники.



Иллюстрации механоиндуцированной деполяризации

Растяжение полоски предсердия здоровых животных вызывает появление механоиндуцированной деполяризации SID (стрелки на фрагментах 3, 4, 5, 6 рис. 6-26 А) в виде увеличения APD90. Дальнейшее увеличение растяжения ткани обычно вызывает появление дополнительных «экстра» потенциалов действия (фрагмент 7 на рис. 6-26 А). Экстрапотенциалы действия возникают исключительно тогда, когда амплитуда SID достигает порогового потенциала. При этом амплитуда каждого экстрапотенциала уменьшена, что совершенно типично для любого экстрапотенциала действия на фоне деполяризации мембраны. Эти механически вызванные изменения потенциала действия полностью исчезают при снятии растяжения.

После инфаркта миокарда в предсердиях обнаруживаются два типа потенциалов действия. Первый тип удлиненных потенциалов действия оказался подобным по величине APD25 и APD50 потенциалам действия контрольной группы, но был значительно удлинен на уровне APD90. Второй тип показывал значительное увеличение в APD25, APD50 и APD90 по сравнению с контролем.

У сердец, имеющих патологию, например как результат предшествующего инфаркта миокарда, значительно меньшее по величине растяжение препарата, по сравнению с препаратами здоровых сердец, вызывало появление SID. Рис. 6-26 Б показывает связь между SID на уровне APD90 и степенью растяжения препарата ткани сердца после

инфаркта миокарда. Рис. 6-26 Б1 демонстрирует потенциалы действия, зарегистрированные при стандартном предрастяжении препарата, равном 0,2 мН. Хотя небольшое растяжение препарата в контрольной группе не вызывало SID, тот же самый уровень растяжения у животных после инфаркта миокарда вызывал появление SID (рис. 6-26 Б2). Более того, увеличение растяжения вызывало SID, которая развивалась в дополнительные потенциалы действия (рис. 6-26 Б3). В этом случае экстра потенциалы имели уменьшенную амплитуду потенциала действия, как это и ожидается при частично деполяризованной мембране. Необходимо подчеркнуть, что наблюдаемые изменения потенциалов в группе животных с патологиями сердца наступали при значительно меньшей степени растяжения препарата по сравнению с контролем (примерно в 10 раз). Возвращение к исходной длине препарата демонстрировало полное исчезновение этих механозависимых изменений (рис. 6-26 Б4).

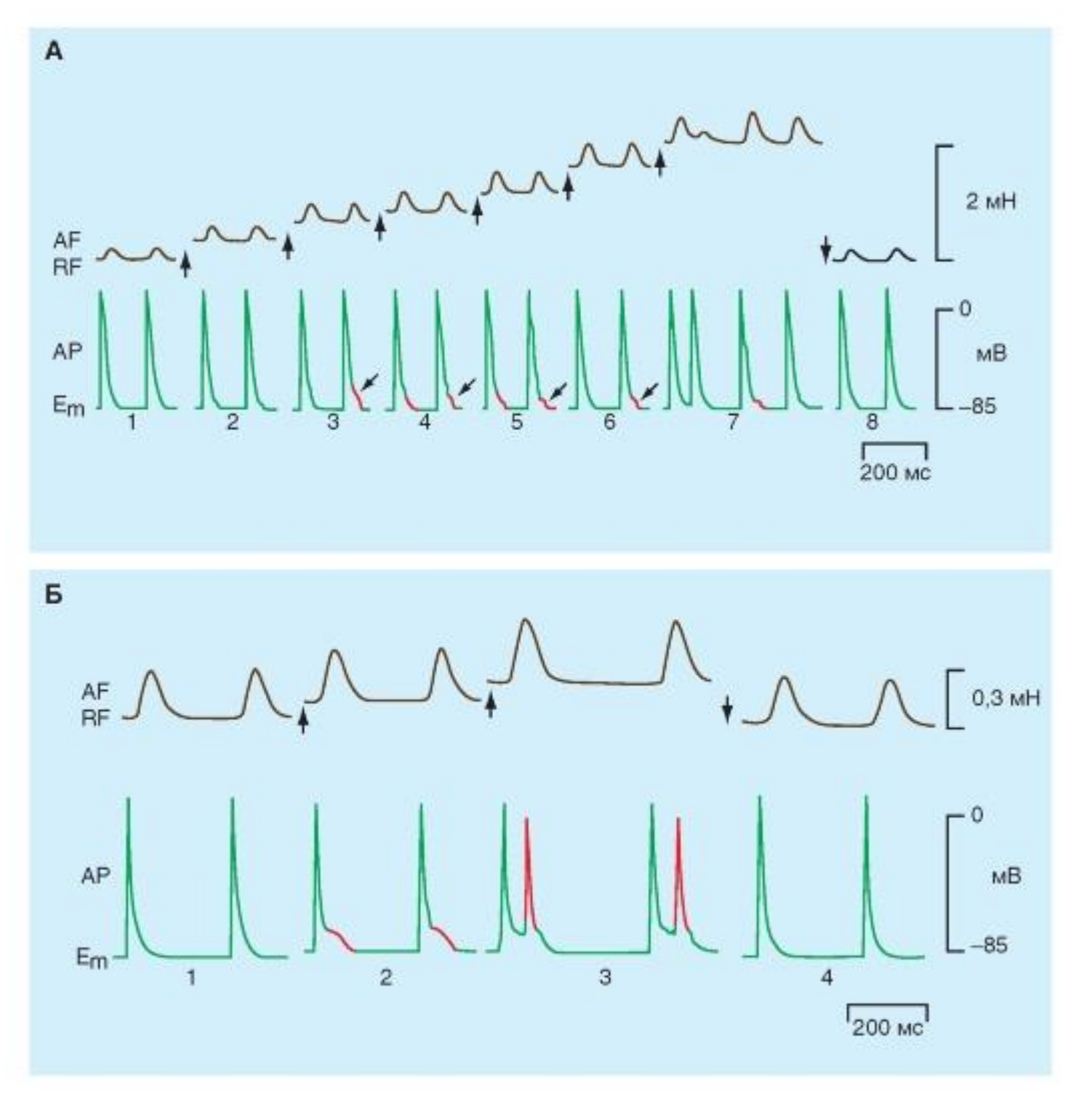


Рис. 6-26. Механоиндуцированная деполяризация в здоровом сердце и после инфаркта миокарда.

А - механоиндуцированная деполяризация и экстра потенциалы действия (экстра-AP: нижняя кривая) при увеличении силы растяжения препарата правого предсердия здоровой крысы до 2 мН (верхняя кривая). Б - механоиндуцированная деполяризация на уровне APD90 клетки правого предсердия крысы после инфаркта миокарда левого желудочка: 1 - контрольная регистрация; 2 - небольшая величина растяжения препарата (0,2 мН) ведет к возникновению механоиндуцированной деполяризации; 3 - увеличение растяжения ведет к появлению экстра потенциалов действия (экстра-AP) на фоне

деполяризации; 4 - восстановление исходного уровня растяжения ткани приводит к возвращению потенциалов к исходному состоянию. Верхняя кривая - регистрация силы сокращения препарата, нижняя кривая - регистрация биоэлектрической активности клетки.

На (А) и (Б) символы (↑) показывают моменты растяжения препарата, а символы (↓) - моменты возвращения величины растяжения препарата к исходному уровню. AF - *active force,* RF - *resting force,* E_m - величина потенциала покоя, AP - потенциал действия

Влияние растяжения на возникновение механоиндуцированной деполяризации

На рис. 6-27 А, Б представлена динамика развития одного экстрапотенциала действия в правом предсердии инфарктной крысы при увеличении степени растяжения (1-5) препарата до 0,2 мН. Второй потенциал возникает при достижении SID критического уровня деполяризации (Ес = -66,6 мВ). Механоиндуцированные экстрасистолы и фибрилляция связаны с развитием SID, которая появляется на уровне APD90. Показано, что растяжение ткани прямо вызывает аритмию. Однако механизм, лежащий в основе этих аритмий, нуждался в дальнейших исследованиях на изолированных клетках.

SID, которая появляется на уровне APD90, соответствует поздней фазе реполяризации, где инактивация потенциал-управляемых Na^+-каналов уже исчезла. Сравнительно большие различия между мембранным потенциалом, принадлежащим APD90 и равновесным потенциалом для механосенситивных токов, могут способствовать генерации развития эффективной движущей силы для токов, входящих через МСК и, соответственно, способствовать развитию SID. SID на уровне APD90 может деполяризовать мембрану до уровня порога вследствие активации быстрых Na^+-токов и приводить к генерации дополнительных потенциалов действия.

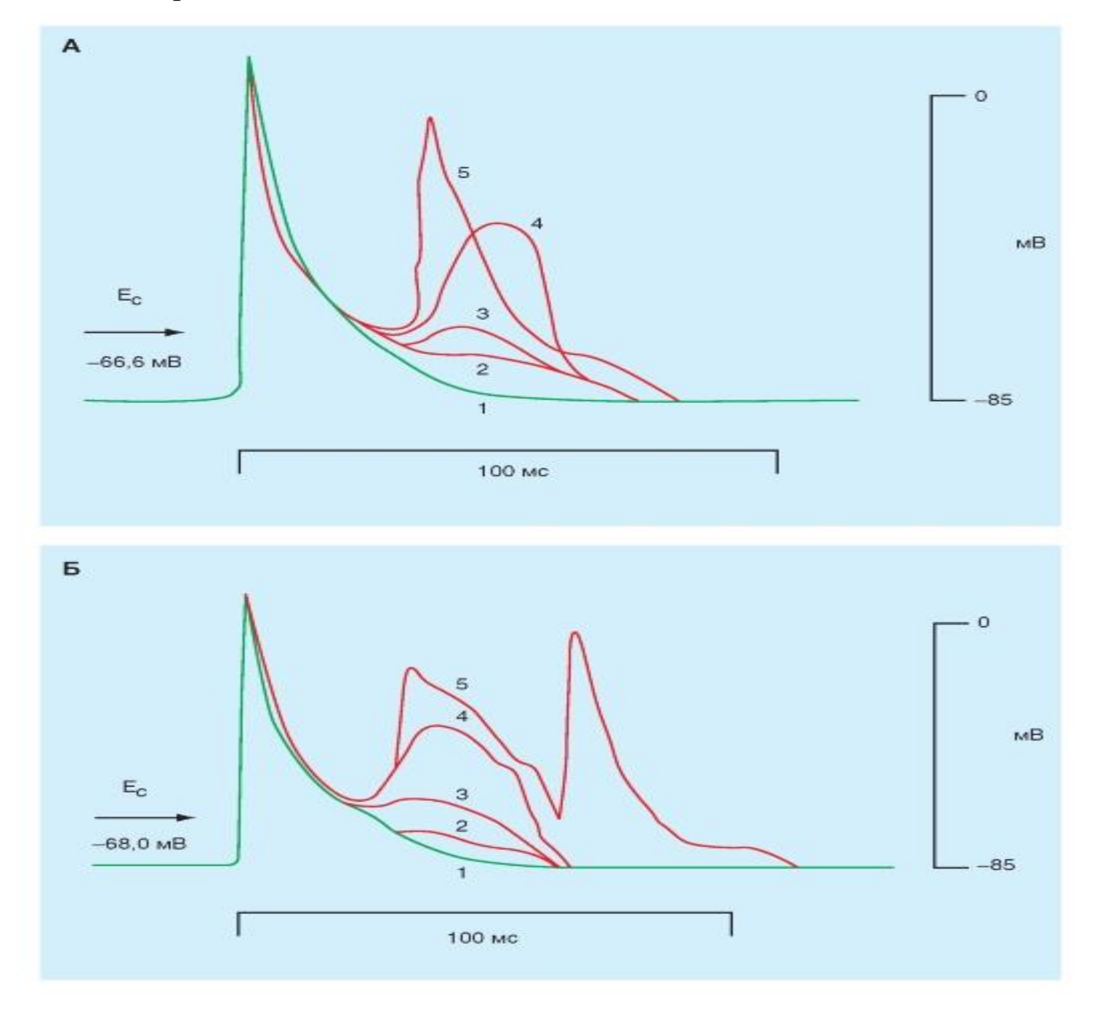


Рис. 6-27. Динамика преобразования механоиндуцированной деполяризации в потенциал действия (АР) при различных степенях (1-5) растяжения препарата. E_c - критический уровень деполяризации.

Зеленым обозначен исходный потенциал действия. Красным - ГД после растяжения ткани

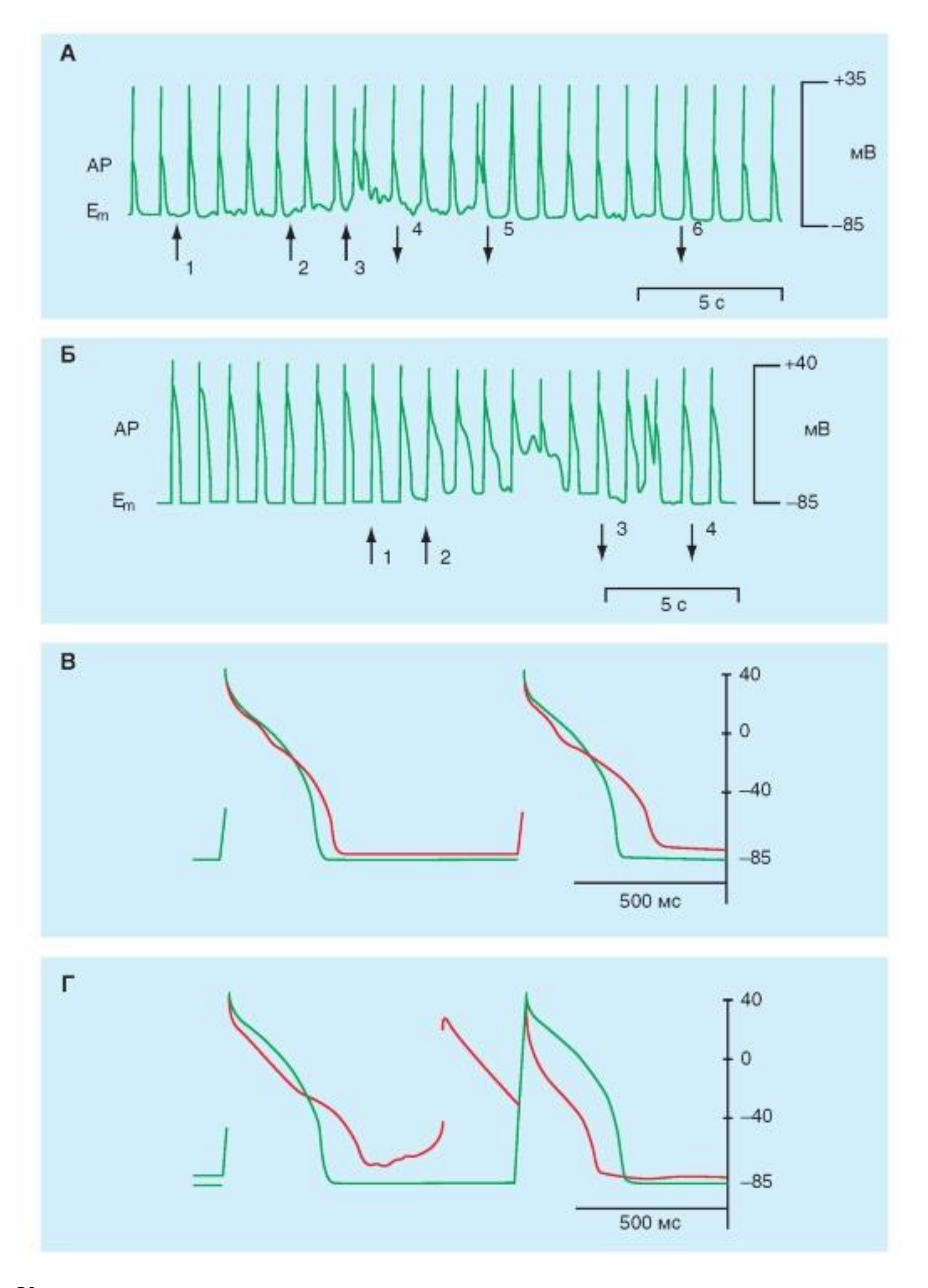
Влияние растяжения мембраны на потенциалы покоя и действия

В нормальном растворе Тироде с использованием метода *patch-clamp* в конфигурации *wholecell* изолированные вентрикулярные кардиомиоциты мыши (рис. 6-28 А) и морской свинки (рис. 6-28 Б) отвечают на их растяжение на 8-10 мкм деполяризацией мембраны клетки, увеличением длительности АР и возникновением экстра-АР. Снятие растяжения полностью возвращает регистрируемые параметры к исходному состоянию. На рисунках показан фрагмент непрерывной регистрации на самописце в режиме фиксации тока *(current clamp)* на клетке.

При тех же экспериментальных условиях при компьютерной регистрации изолированные кардиомиоциты здорового желудочка морской свинки отвечают на растяжение изменением величины потенциала покоя и длительности потенциала действия. Растяжение на 2 мкм и 4 мкм не меняет величину потенциала покоя и форму ПД кардиомиоцитов. Растяжение на 6 мкм деполяризует покоящуюся мембрану в среднем на 3 мВ (рис. 6-28 В), а растяжение на 8 мкм деполяризует в среднем на 6 мВ (рис. 6-28 Г). Растяжение на 8 мкм удлиняют средние значения APD90 от 360 мс до 502 мс. Кроме того, растяжение на 8 мкм и, далее на 10 мкм запускает экстра-ПД, которые начинаются от диастолической деполяризации.

Рис. 6-28. Растяжение изолированного кардиомиоцита левого желудочка при исследовании методом*patchclamp* в конфигурации *whole-cell.*

А - влияние растяжения изолированного кардиомиоцита сердца мыши на потенциал покоя и потенциал действия. Б - влияние растяжения изолированного кардиомиоцита сердца морской свинки на потенциал покоя и потенциал действия. На обеих панелях (А) и (Б) символами (↑) показаны моменты увеличения растяжения клетки, символами (↓) - моменты возвращения к исходному растяжению. АР - потенциал действия, Em - потенциал покоя. В - кардиомиоцит желудочка морской свинки, растянутый на 4 мкм. Г - кардиомиоцит желудочка морской свинки, растянутый на 8 мкм. На обеих панелях (В) и (Г) показано изменение величины потенциала покоя, формы АР и возникновение внеочередного потенциала



Характеристика механоуправляемых токов

Влияние растяжения на временной курс базового мембранного тока в реальных физиологических условиях, т.е. когда и перфузионный раствор и раствор в patch-пипетке содержит все необходимые для клетки ионы, представлено на рис. 6-29 А. Обычно такое соотношение растворов включает ионы K+ и поэтому называется K_{in}/K_{out} конфигурацией.

Растяжение на 12 мкм меняет *holding current* от +0,15 нА (начало зеленой кривой - C на рис. 6-29 A1) до -0,65 нА (начало красной кривой - S на рис. 6-29 A1). Это свидетельствует, что растяжение индуцирует входящий ток, причем этот входящий ток равен -0,80 нА при -45 мВ. Этот ток представлен в виде дифференциальной кривой, отражающей разность между кривыми C и S (фиолетовая кривая - D на рис. 6-29 A1) и

представляет собой истинный ток, текущий через МСК при растяжении кардиомиоцита. В течение ступеньки до 0 мВ растяжение смещает ток (т.е. ток, регистрируемый в конце ступеньки) от 0,30 нА (синяя кривая - С на рис. 6-29 А1) до 0,50 нА (красная кривая - S на рис. 6-29 А). Таким образом, механоиндуцированный дифференциальный ток равен +0,20 нА (рис. 6-29 А1, кривая D). Из рисунка следует, что растяжение клетки резко уменьшает ток Ca^{2+} через L-тип каналы (I_{Ca-L}), возникающий на фоне ступеньки до 0 мВ. Это связано с увеличением внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} на фоне растяжения и, следовательно, снижения концентрационного градиента для ионов Ca^{2+}.

Аналогичным образом можно проанализировать рис. 6-29 А2, где смещение поддерживаемого потенциала проходило от -45 до -80 мВ.

Результаты экспериментов были представлены как вольт-амперные характеристики (I-V кривые). Поскольку из внешней и внутренней среды не устранялся калий (K_{in}/K_{out}) интерпретация I-V кривых достаточно сложна и специфична. До растяжения клетки I-V кривая имела N-форму (рис. 6-29 Б1). В точке пересечения I-V кривой с осью потенциала ток равен нулю, и эта точка эквивалентна диастолическому мембранному потенциалу (V_0), который обычно измеряется методом фиксации тока (примерно V_0 = -80 - -85 мВ). В точке пересечения кривой с осью потенциала, т.е. при калиевом равновесном потенциале I_{K1} равен нулю. Поэтому отрицательный механоиндуцированный ток I (E_K) может быть интерпретирован как механоиндуцированный катион-неселективный ток I_{ns} в разное время названный как I_{SAC} *(stretch-activeted current)* или I_{MGC} *(mechanically gated current).* Горб на I-V кривой на уровне -60 мВ приписывается *inwardly rectifying K+-current* I_{K1}. При *V,* более отрицательных, чем -20 мВ вклад в I-V кривую вносят ΔG_{K1} и катион-неселективная ΔG_{ns}, определяемая работой MGCs. При V, более положительных, чем - 20 мВ механосенситивные токи переносятся ионами K^+через TRPC6 - *outwardly rectifying channels* и TREK1 (K_{2P}2,1) и TREK2 (K_{2P}10,1) - *leak channels.*

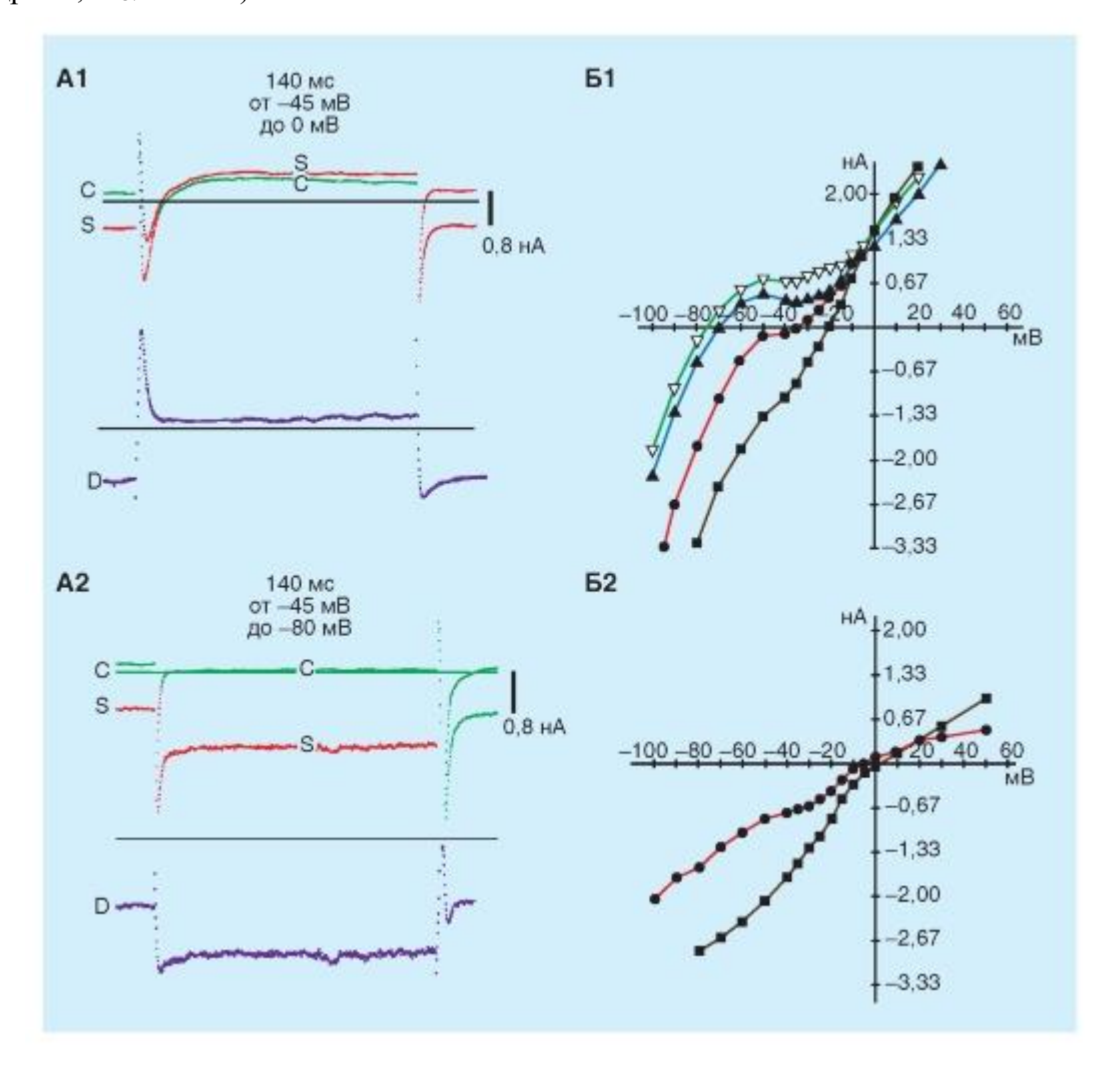
Растяжение смещает *I-V* кривую вниз, уменьшает или устраняет пик I_{K1} и деполяризует V_0. Модуляция растяжением вольт-амперной характеристики клетки приведена на рис. 6-29 Б1. До растяжения (синие треугольники, объединенные кривой), кривая имела типичную N-образную форму и пересала ось потенциала при V_0 = -76 мВ, что соответствует диастолическому мембранному потенциалу в условиях типичных растворов внешней и внутренней среды. Растяжение клетки на 6 мкм смещает величину токов в более негативную область, а мембранный потенциал до -70 мВ, т.е. в более позитивную область (зеленые треугольники, объединенные кривой). Растяжение до 10 мкм смещает вольт-амперную характеристику клетки при негативных потенциалах еще в большую отрицательную область (красные кружечки, объединенные кривой) и деполяризует мембрану до -35 мВ. Значительное растяжение в 12 мкм практически устраняет N-образную форму вольт-амперной характеристики увеличивая входящий ток в негативной области и деполяризуя мембранный потенциал до -20 мВ (коричневые квадраты, объединенные кривой).

Таким образом, и на клетках предсердий, и на клетках желудочков выявляется базовый мембранный I_{MGC}, который увеличивался при увеличении степени прямого растяжения клетки (рис. 6-29 Б2) и уменьшался вплоть до полного исчезновения при снятии растяжения с клетки.

Рис. 6-29. Вольтамперные характеристики механочувствительных ионных токов (K^+ токи не заблокированы).

А - поддерживаемый потенциал -45 мВ, стимулирующие импульсы до 0 мВ (А1) или -80 мВ (А2). Показаны записи токов, сделанные до (С) и на фоне растяжения на 12 мкм (S), и механочувствительный дифференциальный ток (D). Обратите внимание, что механочувствительный ток более отрицателен, чем ток в контроле, при потенциалах -80 и -45 мВ, однако более положителен при 0 мВ. Б1 - вольтамперная характеристика позднего

тока (измеренного в конце импульса) до растяжения (пустые треугольники) и после растяжения на 6 мкм (заполненные треугольники), 10 мкм (заполненные кружочки) или 12 мкм (заполненные квадраты). Б2 - дифференциальные токи, активируемые при растяжении на 10 мкм (заполненные кружочки, E_{rev}= 5 мВ) и 12 мкм (заполненные квадраты, E_{rev} = 0 мВ)



Характеристика механоуправляемых токов в кардиомиоцитах сердца после инфаркта

Дальнейшие исследования были посвящены разделению базового тока I_{MGC} на компоненты. Чтобы сделать разделение базового тока на токовые компоненты у кардиомиоцитов токи через калиевые каналы были подавлены заменой K^+ на Cs^+ и в цитозоле, и в перфузионной камере (Cs_i/Cs_o). Это приводило, разумеется к изменению формы вольт-амперной характеристики, но полностью сохраняло реакцию МСК клетки на растяжение выделив только I_{ns}. Кроме того, замена ионов K^+ на ионы Cs^+ позволила в качестве основы механоиндуцированного тока взять поздний ток (I_L).

Рис. 6-30 А1, А2, А3 демонстрируют модуляцию растяжением мембранных токов в течение 140 мс импульса от -45 мВ до -30 мВ, до -20 мВ и до 0 мВ. На рис. 6-30 Б сравниваются IV-кривые мембранных токов до растяжения (пустые символы) с мембранными токами на фоне растяжения (заполненные символы). Растяжение клетки уменьшает $I_{Ca\text{-}L}$ ток (кружки). Более важно, что

поздние токи, измеренные в конце 140 мс импульса (I_L, отмеченные треугольниками), были выражено изменены на фоне растяжения клетки. В этих условиях растяжение кардиомиоцитов человека на

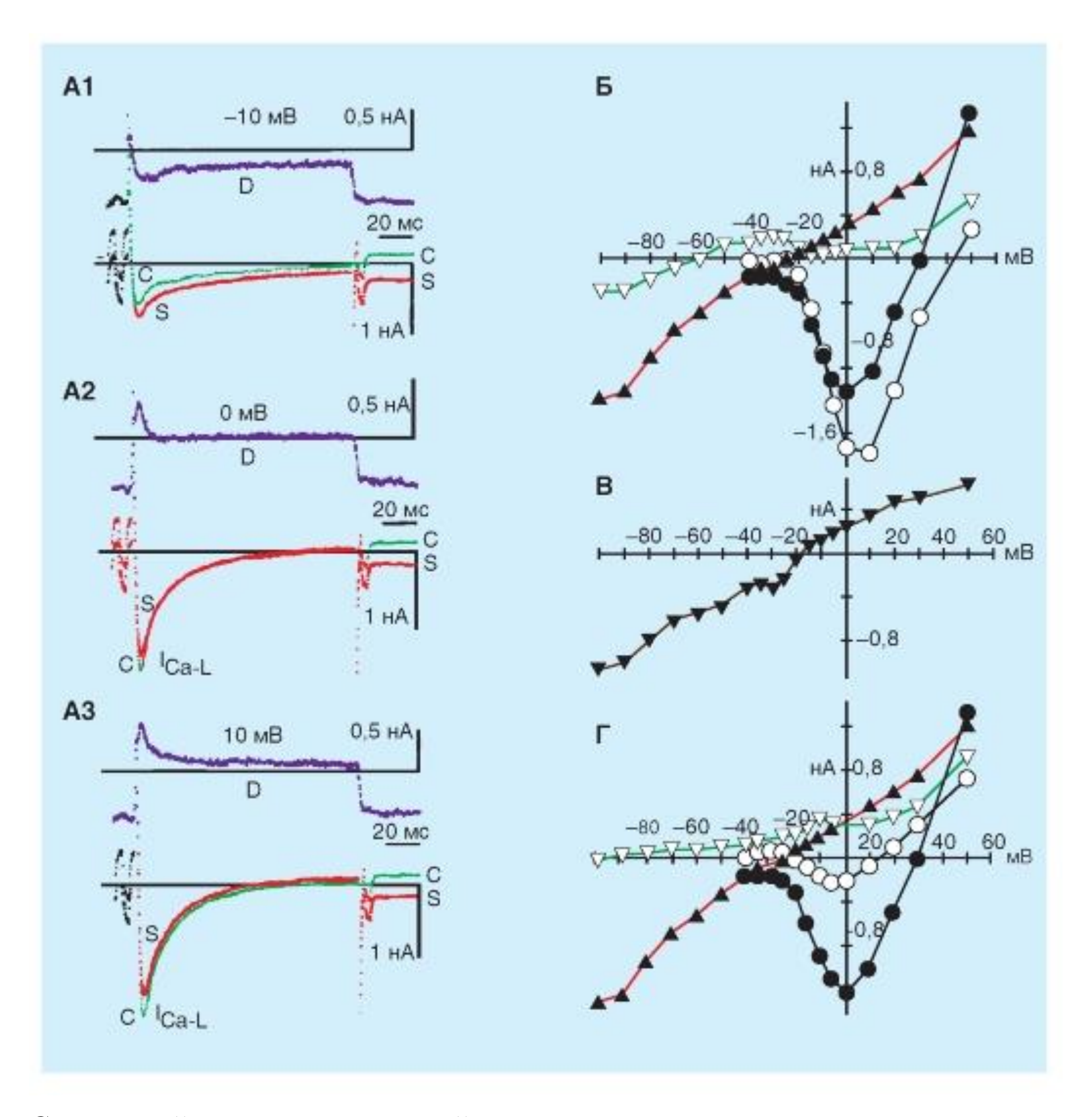
4 мкм вызывало поздний дифференциальный ток, который выражался как линейная IV-кривая и пересал V-ось координат при потенциале реверсии -16 мВ (-11±5 мВ) (рис. 6-30 В).

У кардиомиоцитов желудочков крыс, морских свинок и человека I_{SAC} во всех случаях был блокирован введением в перфузионный раствор

5 мкмоль Gd^{3+}. На рис. 6-30 Г представлены типичные примеры изменения I-V кривой кардиомиоцита человека при его растяжении (заполненные символы) и при последующем добавлении на фоне растяжения в омывающий клетку раствор 5 мкмоль Gd^{3+} (пустые символы). На фоне растяжения поздние токи, измеренные в отсутствии и присутствии Gd^{3+} пересались при E_{rev} = -1±4 мВ. Линейная I-V зависимость, E_{rev} = -11 мВ и Gd^{3+}чувствительность предполагают, что I_{SAC} - это ток, который течет через неселективные катионные механо-сенситивные каналы.

Рис. 6-30. Активация растяжением Gd^{3+}-чувствительного неселективного катионного тока при растяжении на 4 мкм кардиомиоцита левого желудочка человека после инфаркта миокарда в условиях подавленного цезием калиевого тока.

А - модуляция растяжением мембранных токов на фоне ступеньки импульсного тока длительностью 140 мс от поддерживаемого потенциала -45 мВ до -30 мВ (А1), до -20 мВ (А2) и до 0 мВ (А3). Б - I-V кривые поздних токов, измеренных в конце 140 мс импульса (I_L - отмечены треугольниками), и I-V кривые, характеризующие работу L-типа Ca^{2+} каналов (I_{Ca-L} - отмечены кружочками). I-V кривые мембранных токов до растяжения отмечены пустыми символами, а на фоне растяжения клетки на 4 мкм - заполненными символами. В - растяжение клетки индуцирует дифференциальный ток, характеризующийся линейной I-V кривой и потенциалом реверсии (E_{rev}), равным -16 мВ. Г - механоиндуцированный поздний (треугольники) и входящий I_{Ca-L} ток (кружочки) до (заполненный) и после (пустые) добавления в перфузионный раствор 5 мкмоль гадолиния. Примечание: гадолиний, как это и должно быть, ингибирует входящий I_{Ca-L}



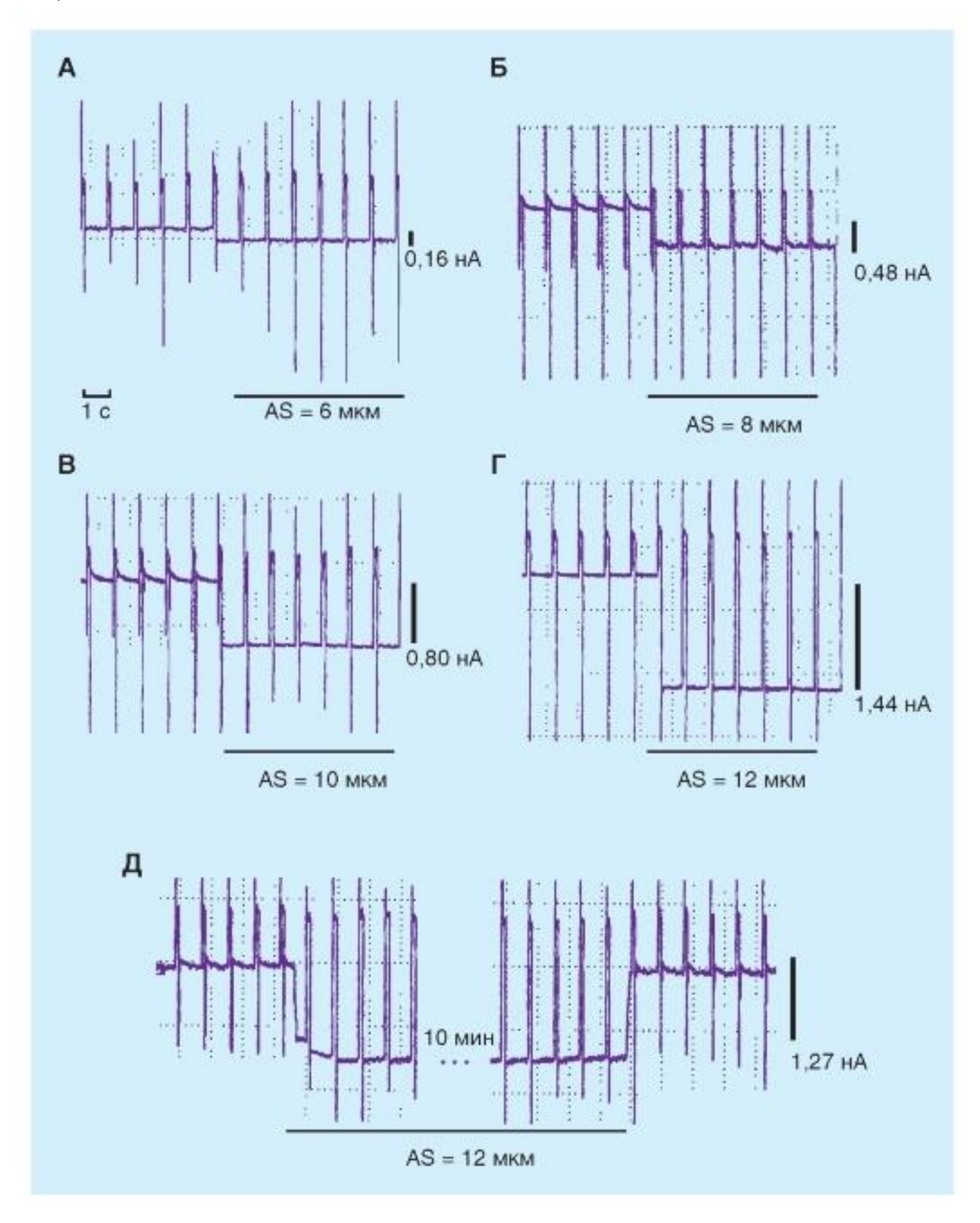
Суммарный механоуправляемый ток при различных величинах растяжения клетки

У изолированных кардиомиоцитов потенциал фиксировали на уровне -45 мВ. В этих условиях увеличение степени растяжения кардиомиоцитов приводило к увеличению базового мембранного тока через МСК.

На рис. 6-31 А, Б, В, Г показано, что растяжение клетки здорового сердца на 6 мкм вызывало появление входящего через МСК тока величиной 0.16 нА и дальнейшее увеличение растяжения до 8 мкм, 10 мкм, 12 мкм вызывало увеличение этого тока до 0.48 нА, 0.80 нА, 1.44 нА, соответственно. Растяжение клеток здорового сердца на 2 мкм и 4 мкм не приводило к какой либо реакции со стороны МСК. (Растяжение клетки от исходного уровня до конечных значений длилось очень быстро и определялось только скоростью движения микроманипулятора). У растянутой до определенного значения клетки, I_{SAC} был постоянным в течение нескольких минут регистрации, т.е. инактивация или адаптация не наблюдалась (рис. 6-31 Д). Отсутствие инактивации МСК в течение длительного растяжения было и у кардиомиоцитов, полученных от больных сердец.

Рис. 6-31. При растяжении активируется суммарный входящий ток, который пропорционален величине растяжения и при возвращении к исходному состоянию исчезает. Запись суммарного мембранного тока, калиевые токи не блокированы. Мембранный потенциал фиксировали на уровне -45 мВ, от которого подавали стимулирующие импульсы до 0 мВ длительностью 140 мс с частотой 1 Гц. Показаны амплитуда растяжения и амплитуда активируемого растяжением входящего тока при потенциале -45 мВ.

А-Г - амплитуда входящего тока увеличивается с увеличением степени растяжения. Д - при растяжении входящий ток в течение 10 мин остается постоянным (не инактивируется). После того как растяжение убирают, амплитуда тока возвращается к исходному значению. При растяжении на 2 и 4 мкм амплитуда тока не изменялась (не показано)



Зависимость механочувствительности кардиомиоцитов от возраста животного или человека и патологии сердца

Как было показано выше, у изолированных кардиомиоцитов здорового сердца амплитуда I_{SAC} увеличивалась с увеличением растяжения клеток. У клеток больных людей растяжение кардиомиоцита на 2 мкм вызывало I_{SAC}, равный примерно -16 пА, а растяжение клетки на 4 мкм вызывало I_{SAC}, равный -483 пА (рис. 6-32 А).

Для сравнения, у кардиомиоцитов молодых и здоровых морских свинок I_{SAC} вообще не возникал при растяжении на 2 мкм и 4 мкм. При дальнейшем увеличении степени растяжения I_{SAC} реагировали у всех исследуемых клеток. На растяжение величиной 6 мкм

клетки отвечали возникновением I_{SAC} величиной до -300 пА, при растяжении на 8 мкм I_{SAC} был равен около -557 пА, а при растяжении на 10 мкм I_{SAC} был равен в среднем -1050 пА (рис. 6-32 Б).

Таким образом, кардиомиоциты больных людей имеют несравнимо большую чувствительность к растяжению, чем кардиомиоциты здоровых морских свинок. Высокая чувствительность к растяжению клеток больных людей может быть объяснена за счет гипертрофии, которая возникает в течение заболевания и экспрессии SAC.

Чтобы проверить связана ли чувствительность кардиомиоцитов к растяжению с вентрикулярной гипертрофией изучали эффект растяжения клеток, полученных от здоровых молодых крыс, здоровых старых крыс и также от старых спонтанно гипертензивных животных (рис. 6-32 В). У гипертензивных крыс не было симптомов сердечной недостаточности, однако их сердца были гипертрофированны. Растяжение кардиомиоцитов желудочков молодых крыс (3 мес) на 2 и 4 мкм не приводило к появлению I_{SAC}. При дальнейшем увеличении степени растяжения клетки I_{SAC} регистрировали у всех исследованных клеток. Так, растяжение кардиомиоцита на 8 мкм индуцирует входящий ток величиной примерно равной - 269 пА (при поддерживаемом потенциале -45 мВ). Аналогичное растяжение на 8 мкм кардиомиоцитов желудочков здоровых старых крыс (15 месяцев) вызывает значительно больший I_{SAC}, равный около -460 пА. А растяжение кардиомиоцитов желудочков старых крыс (15 мес) со спонтанной гипертензией вызывает I_{SAC}, среднее значение которого равно -420 пА уже при растяжении клетки на 2 мкм. У этих же животных растяжение клеток на 4 мкм вызывало I_{SAC}, равный -1205 пА, а на 6 мкм I_{SAC}, равный -1500 пА.

Графики зависимости величины I_{SAC} от степени растяжения у здоровых и больных крыс представлены на рис. 6-32 Г, а у человека на рис. 6-32 Д.

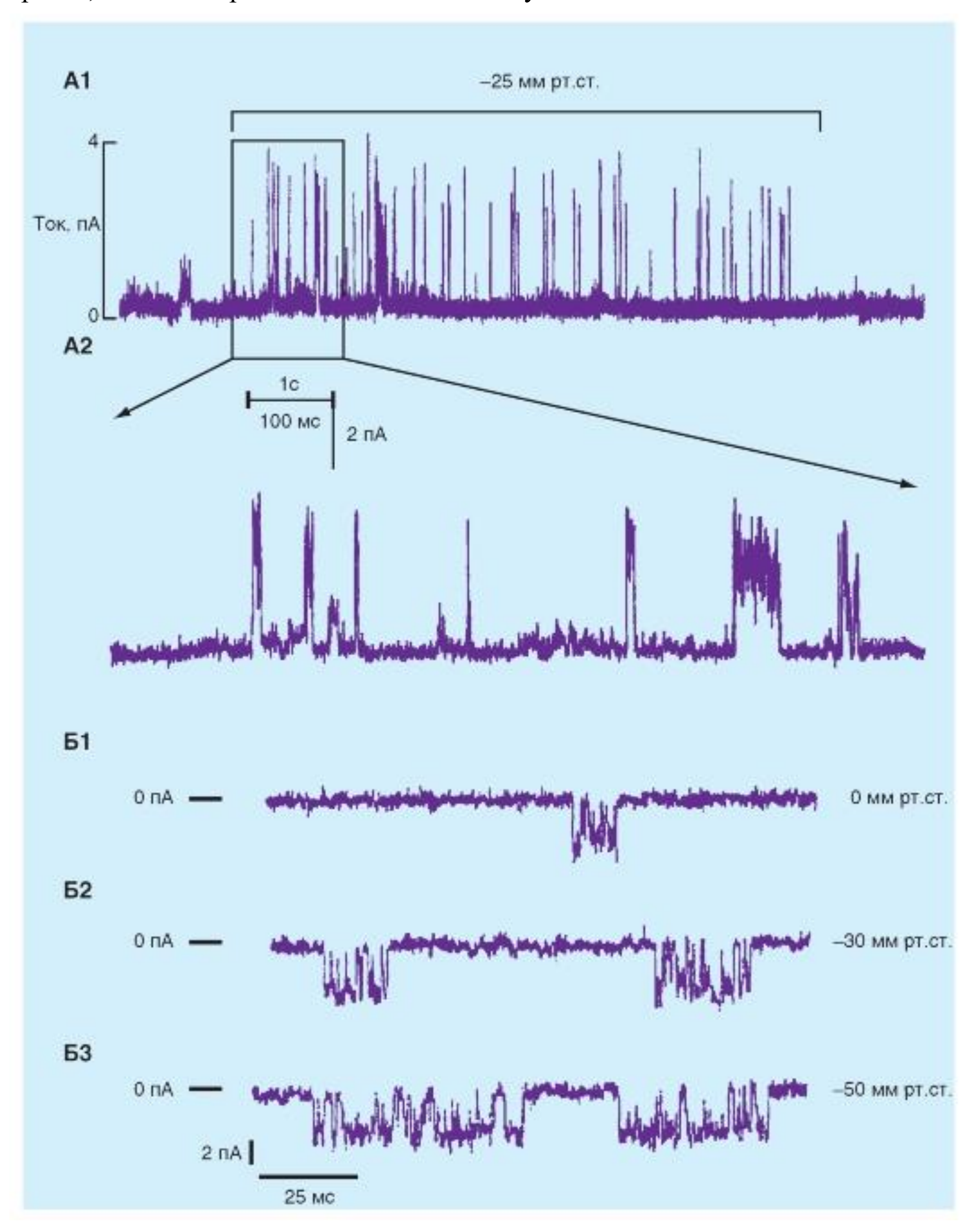
Эти изменения являются важнейшими физиологическими данными и показывают, что чувствительность клеток к растяжению увеличивается с гипертрофией, которая развивается в течение возраста, но сильнее с гипертензией. Чувствительность к растяжению, определенная для клеток больных человеческих сердец, была сходной с величиной, полученной у кардиомиоцитов от спонтанно гипертензивных старых крыс. В целом, результаты демонстрируют, что чувствительность кардиомиоцитов к растяжению увеличивается с возрастом и крайне высока при гипертрофии сердца.

В дальнейших исследованиях на этой же модели и аналогичным методом деформации мембраны под пипеткой в конфигурации *cell-attached* приложение отрицательного давления запускало возникновение АР, которые зарегистрировали как «токи действия». Была изучена временная корреляция между возможностью открытия SAC и токами действия. На основе этих данных авторы предположили, что ток через небольшое число SAC достаточен (0,2 пС в течение 50 мс) чтобы запустить АР в кардиомиоцитах. Эти результаты свидетельствуют о том, что пассивное механическое растяжение миокарда может быть аритмогенным.

Рис. 6-33. Механосенситивные ионные каналы сердца.

А - активируемые растяжением ионные каналы клеток сердца. Одноканальная запись активируемого растяжением ионного канала проводимостью 21 пС в свежеизолированной клетке 17-дневного эмбриона цыпленка. Верхняя панель: токи до, во время и после приложения негативного давления величиной -25 мм рт.ст. к patch-пипетке. Канал активировался во время приложения негативного давления к пипетке и деактивировался при снятии давления. Нижняя панель: увеличение по временной шкале помеченного сегмента записи, показанной на верхней панели. Условия записи: пипеточный и омывающий растворы в ммоль, 150 NaCl, 5 KCl, 2 $CaCl_2$, 1 $MgCl_2$, 10 HEPES, pH 7,4 (NaOH). Поддерживаемый потенциал +60 мВ. Б - эффект *suction* в

конфигурации *cell-attached* на катионселективный канал в мышце эмбриона цыпленка. Входящий ток представляет собой смещение нулевого тока вниз. (150 ммоль K^+ в пипетке и обычный раствор Тироде в камере). Потенциал на пипетке +50 мВ. Б1 -0 мм рт.ст., Б2 -30 мм рт.ст., Б3 -50 мм рт.ст. подается в пипетку



Электрокардиография

Процесс возбуждения сердца сопровождается возникновением в его тканях разности потенциалов, закономерно изменяющихся по величине и направлению. Биоэлектрическая активность различных отделов сердца возникает в строго определенной последовательности (рис. 6-34 А), повторяющейся в каждом цикле возбуждения. В ходе возбуждения меняется поляризация клеточных мембран и между возбужденными и невозбужденными участками регистрируется разность потенциалов, которую можно представить как электродвижущую силу (ЭДС) сердца. Поскольку сердце окружено проводящей средой, то эту разность потенциалов можно после соответствующего усиления зарегистрировать и с поверхности тела. При этом получается характерная

кривая, состоящая из нескольких зубцов, разделенных определенными интервалами. Эта кривая получила название электрокардиограммы - ЭКГ. Зубцы ЭКГ обозначаются латинскими буквами - P,*Q, R, S, T* (зубцы перечислены в порядке их появления), а соответствующие интервалы: *P-Q, S-T, T-P*. На рис. 6-34 Б, В показана их длительность и амплитуда.

Общих чертах кривая ЭКГ состоит из волн: *P*, *QRS*, и *T* (рис. 6-34 Б, В). Интервал *P-Q* - это промежуток времени от начала активации предсердий до начала активации желудочков, он обычно колеблется в пределах от 0,12 до 0,20 с. Значительная часть этого времени включает прохождение импульса через *AV*-узел (Патологическое удлинение интервала *P-Q* связано с нарушениями проведения через *AV*-узел, которое может быть вызвано воспалительными процессами, патологией сосудов, фармакологическими веществами или влиянием нервной системы).

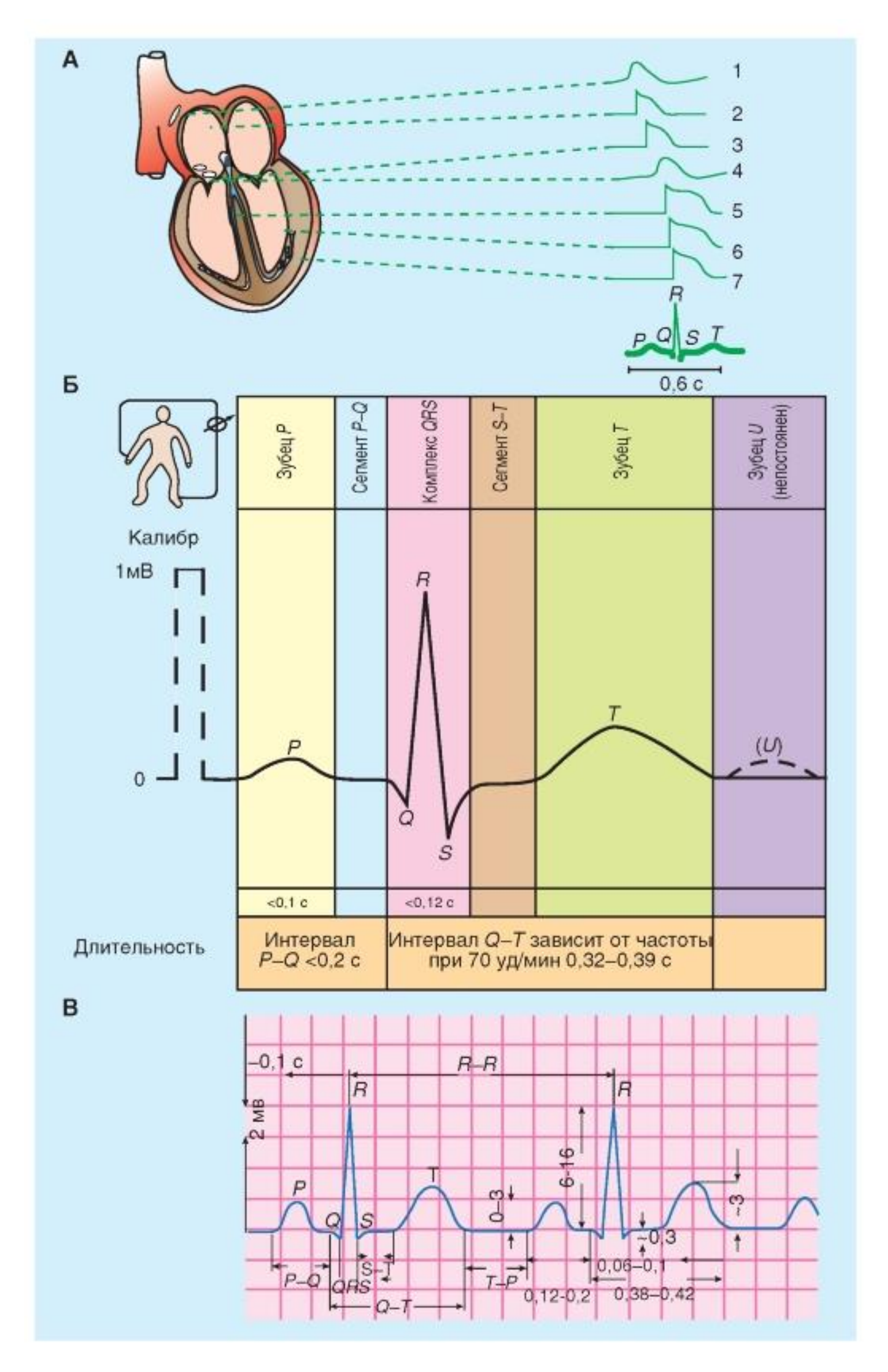
Конфигурация и амплитуда *QRS* комплекса варьирует в значительной мере у разных индивидуумов. Продолжительность обычно составляет 0,06-0,10 с. Аномально удлиненный *QRS* комплекс может указывать на блокаду в проводящей системе желудочков (типа блокады правой или левой ножек пучка). В течение ST-сегмента весь миокард желудочков деполяризован. Поэтому, ST-сегмент обычно находится на изоэлектрической линии. (Любое заметное отклонение ST-сегмента от изоэлектрической линии может указывать на ишемическое повреждение миокарда). Интервал *Q-T* иногда рассматривается как период «электрической систолы» желудочков; интервал *Q-T* тесно коррелирует со средней продолжительностью потенциала действия кардиомиоцитов желудочков. Интервал *Q-T* имеет продолжительность около 0.4 сунд, и он изменяется обратно пропорционально частоте сердечных сокращений главным образом потому, что продолжительность потенциала действия кардиомиоцитов изменяется пропорционально частоте сердечных сокращений.

В большинстве отведений, T-волна отклоняется в том же самом направлении от изоэлектрической линии, как и большинство компонентов QRS комплекса, хотя бифазные или направленные в противоположную сторону T-волны являются совершенно нормальным явлением в некоторых отведениях. Отклонение в одном направлении от изоэлектрической линии T-волны и *QRS* комплекса указывает на то, что процесс реполяризации развивается в противоположном направлении. (T-волны, которые являются атипичными по направлению или по амплитуде, могут указывать на повреждение миокарда, нарушения электролитного баланса или на гипертрофию сердца).

ЭКГ позволяет сделать заключение о пути распространения волны возбуждения в сердце, регистрируя изменения электрического потенциала от различных участков поверхности тела. Анализируя детали этих флуктуаций электрического потенциала, можно получить важные сведения об: (1) анатомической ориентации сердца; (2) относительных размерах камер; (3) различных нарушениях ритма и проведения; (4) степени, местоположении и прогрессе ишемического повреждения миокарда; (5) эффектах измененных концентраций электролита; и (6) влиянии определенных препаратов (особенно наперстянки, антиаритмических средств, и антагонистов Ca^{2+}-каналов).

Рис. 6-34. Электрокардиография.

А - потенциалы действия, характерные для основных частей сердца, и их соответствие во времени фазам электрокардиограммы (ЭКГ): 1 - синусный узел, 2 - правое предсердие, 3 - атриовентрикулярный узел, 4 - пучок Гиса, 5 - ножки пучка Гиса, 6 - конечные волокна Пуркинье, 7 - сократительный миокард левого желудочка. Б - образец электрокардиограммы человека во II стандартном отведении. В - амплитудно-временные характеристики зубцов, сегментов и интервалов нормальной электрокардиограммы



Стандартные и грудные отведения ЭКГ

Отведение в электрокардиографии - это электрическое соединение кожной поверхности пациента с регистрирующим устройством (электрокардиографом). Контакты от пациента связаны с гальванометром (устройством, измеряющим силу электрического

тока), который находится в электрокардиографе. Точки отведений, используемые для записи обычных ЭКГ, располагаются в определенных плоскостях тела.

Следует подчеркнуть, что ЭКГ отражает именно процесс возбуждения в сердце, а не сокращения его структур. Эти два процесса в известной мере разделены во времени, так как второй является следствием первого. При определенных экспериментальных условиях (например, при перфузии сердца бескальциевым раствором) сократительный акт можно устранить, однако при этом продолжает регистрироваться нормальная ЭКГ, отражающая процесс распространения возбуждения.

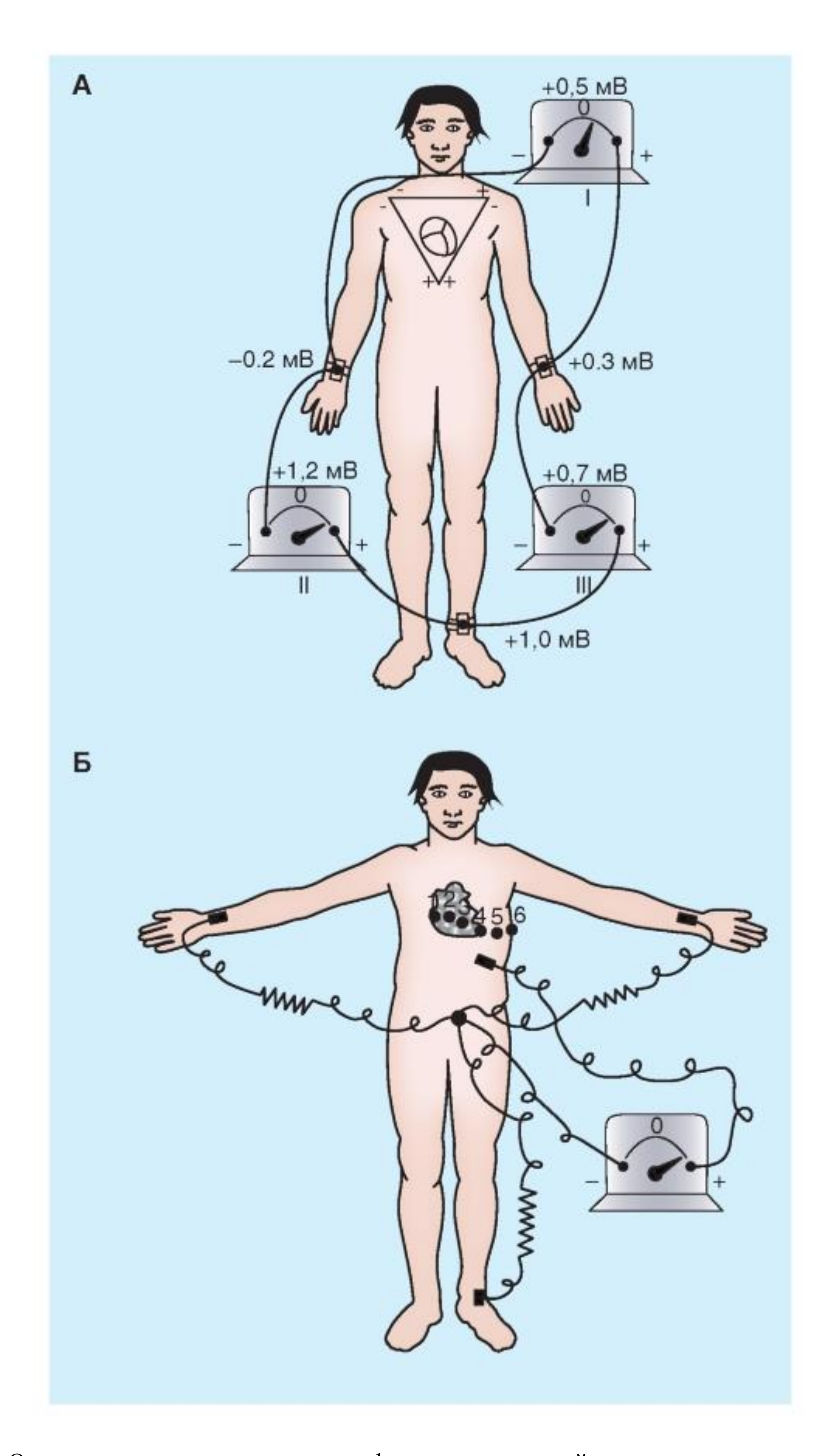
Амплитуда и направленность зубцов ЭКГ зависят от ряда факторов, таких как расстояние электродов от сердца, степени электропроводности ткани между электродами и сердцем, а также величиной вектора ЭДС и соотношение с осью отведений. (Ось отведения - воображаемая линия между электродами, расположенными на кожной поверхности конечностей и соединенными с прибором для регистрации). Поэтому, для того чтобы можно было сравнивать ЭКГ между собой, необходимо стандартизировать методы их регистрации. С этой целью отводящие электроды накладываются на строго определенные участки тела - в зависимости от этого говорят о том или ином способе отведения.

Основными способами являются отведения от конечностей, или стандартные отведения, усиленные отведения и однополюсные отведения от грудной клетки. Стандартные отведения приняты как обязательный метод, так как они регистрируют колебания потенциалов во фронтальной плоскости от больших поверхностей сердца.

Определенные международные соглашения диктуют способ, которым эти стандартные отведения от конечностей связаны с гальванометром электрокардиографа (рис. 6-35 А). Отведение I регистрирует разность потенциалов между левой (LA) и правой *(RA)* руками. Соединения гальванометра устроены таким образом, что когда потенциал в *LA* (V_{LA}) превышает потенциал в *RA* (V_{RA}), пищик гальванометра отклоняется вверх от изоэлектрической линии. На рис. 6-35 А и Б, это расположение соединений гальванометра для отведения I обозначено (+) в *LA* и (-) в RA. Отведение II регистрирует разность потенциалов между *RA* и *LL* (левая нога), и пищик отклоняется вверх, когда V_{LL} превышает V_{RA}. Наконец, отведение III регистрирует разность потенциалов между *LA* и *LL,* и пищик отклоняется вверх, когда V_{LL} превышает V_{RA}. Эти соединения гальванометра были произвольно выбраны так, чтобы QRS-комплексы были направлены вверх во всех трех стандартных отведениях от конечностей у большинства нормальных индивидуумов.

В дополнение к стандартным отведениям от конечностей: I, II, и III. проводят регистрацию также и от грудных отведений, чтобы определить проекции вектора сердца на сагиттальных и поперечных плоскостях тела. Эти грудные отведения регистрируют от шести выбранных точек на передней и латеральной поверхностях груди около сердца.

Рис. 6-35. Расположение электродов на поверхности тела для записи стандартных (I, II и III) электрокардиографических отведений по Эйнтховену (А) и грудных отведений (V_1-V_6) по Вильсону (Б)



Основные виды электрокардиографических отведений

Регистрация временных изменений разности потенциалов между двумя точками на поверхности кожи называется скалярной ЭКГ. Скалярная ЭКГ обнаруживает временные изменения электрического потенциала между некоторыми точками на поверхности кожи и индифферентным электродом или между парами точек на поверхности кожи. Сердечный импульс распространяется в виде сложной трехмерной волны возбуждения. Следовательно, точная конфигурация ЭКГ изменяется от индивидуума к индивидууму, и у любого отдельно взятого индивидуума, картина меняется в зависимости от анатомического местоположения отведения. Графическое изображение электрической активности, зарегистрированной методом ЭКГ, называется кривой ЭКГ.

Разность потенциалов правой и левой руки обозначается как I отведение, разность потенциалов правой руки и левой ноги - как II отведение, разность потенциалов левой руки и левой ноги - как III отведение ЭКГ (рис. 6-36).

При грудных отведениях (рис. 6-36) один из электродов накладывают на определенную точку грудной клетки, а второй электрод представляет объединенный электрод от конечностей, поскольку электроды от правой, левой рук и от левой нижней конечности соединяют в приборе через сопротивление. В результате этого регистрируется разность потенциалов между активным электродом, расположенным на грудной клетке, и объединенным «нулевым» электродом от конечностей. Электрод, расположенный на грудной клетке, является активным (так называемым дифферентным электродом). В связи с тем что активный электрод располагается в непосредственной близости от сердца, колебания потенциала под ним значительно превышают колебания потенциала под вторым, удаленным сердца электродом (так называемым индифферентным электродом). Колебания потенциала, возникающие под индифферентным электродом, условно считают близкими к нулю. При этом форма ЭКГ в основном определяется локализацией активного электрода, расположенного на грудной клетке. Даже незначительные смещения этого электрода существенно изменяют форму ЭКГ в связи с тем, что при этом происходит дифференцированная регистрация колебаний потенциалов от локальных участков миокарда, расположенных непосредственно под данным электродом.

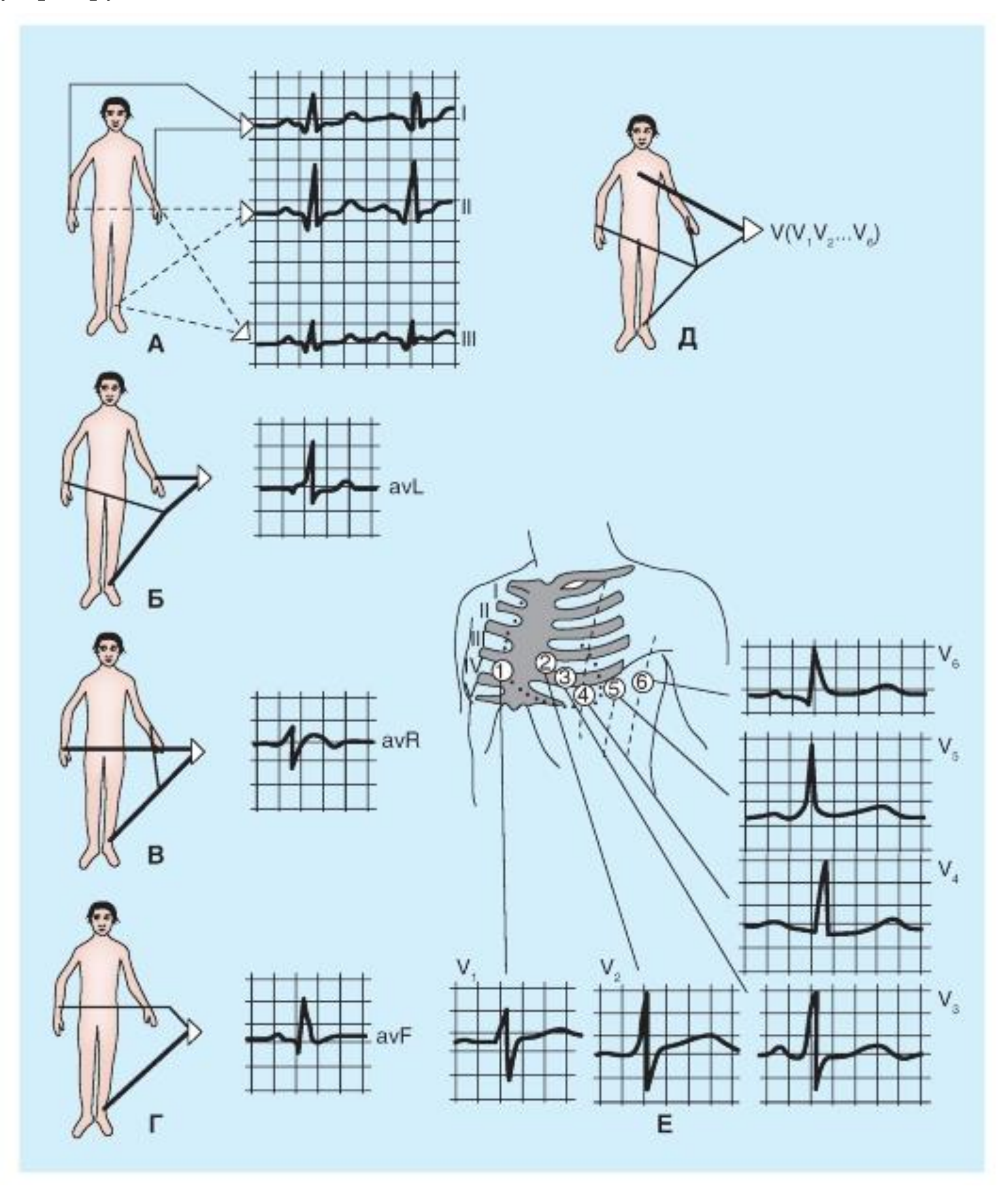
Используют шесть позиций грудных электродов: V_1 - четвертое межреберье справа от грудины, V_2 - четвертое межреберье слева от грудины, V_3 - на равном расстоянии от левого края грудины и среднеключичной линии, на линии, соединяющей положение 2-й и 4-й позиций, V_4 - пятое межреберье по средней ключичной линии, V_5- пятое межреберье по левой передней подмышечной линии, V_6 - пятое межреберье. V_1 и V_2 отражают активность правого желудочка, V_5 и V6 - активность левого желудочка, причем самых близких к электроду участков сердца. В клинике и в физиологических экспериментах помимо указанных выше отведений используется целый ряд других способов регистрации ЭКГ: униполярные отведения от конечностей и грудной клетки, пищеводные отведения (активный электрод локализуется в пищеводе в области расположения тех или иных отделов сердца), внутриполостные отведения (в качестве активного электрода служит электрод-катетер, который вводится через яремную вену в полость сердца) и др.

Амплитуда и длительность зубцов, а также величина интервалов ЭКГ закономерно меняются при различных физических и физиологических воздействиях на сердце - при физической нагрузке, изменении положения тела и др. Эти изменения могут быть обусловлены, с одной стороны, чисто физическими явлениями, например изменением положения сердца в грудной клетке при дыхании, при перемене позы, изменением электропроводности тканей между сердцем и отводящими электродами при дыхании. С другой стороны, они могут быть обусловлены и физиологическими причинами: изменением венозного притока, рефлекторными влияниями на работу сердца и на скорость проведения в нем.

Таким образом, при нормальном функционировании сердца форма ЭКГ может варьировать в определенных пределах. В связи с этим непременным условием правильного толкования ЭКГ при различных видах сердечной патологии является умение распознавать нормальную электрокардиографическую кривую во всех ее разновидностях.

Рис. 6-36. Основные виды электрокардиографических отведений.

А - стандартные двухполюсные отведения от конечностей: I, II, III - первое, второе и третье стандартные отведения; Б, В, Г - однополюсные отведения от конечностей avL, avR, avF. Д - однополюсные грудные V_1-V_6.Е - точки наложения электродов на грудную клетку при грудных отведениях



Принцип формирования электрокардиограммы

Хотя первые попытки создания теории, объясняющей механизм формирования ЭКГ, были предприняты практически одновременно со становлением самого метода, законченной теории формирования ЭКГ нет до настоящего времени. Трудности, возникающие при создании теории генеза ЭКГ, связаны с тем, что такая теория должна объяснить связь ЭКГ с элементарными формами биоэлектрической активности всех структур сердца. При этом следует учитывать, что сердце представляет собой

электрический генератор сложного строения, состоящий из огромного числа клеток - элементарных генераторов. Последовательность моментов включения этих генераторов, их число и пространственное расположение, а следовательно и структура суммарного генератора сердца непрерывно меняются. На ЭКГ эти сложные изменения предстают в обобщенном и упрощенном виде. При проекции ЭДС сердца на поверхность тела, где обычно в клинике располагают отводящие электроды, возникают дополнительные искажения, которые во многом зависят от электрической неоднородности окружающей сердце среды.

Дополнительные трудности возникают также в связи с тем, что отводящие электроды регистрируют активность участков, расположенных как непосредственно под электродом, так и вдали от него. Количественные соотношения ЭДС прилежащих и удаленных участков неизвестны для любого положения отводящего электрода. Все названные выше факторы не поддаются количественной оценке и затрудняют создание полного представления о механизме генерации ЭКГ. Тем не менее основные моменты формирования ЭКГ могут быть объяснены в рамках существующих в настоящее время теорий, гипотез, моделей.

Одной из основных теорий, на основе которой в настоящее время ведется векторный анализ ЭКГ и строят математические модели генераторов сердца, является дипольная теория. Дипольная теория и ее различные модификации исходят из представлений о том, что граница между возбужденными и невозбужденными участками миокарда представляет собой линию, вдоль которой как бы выстроен двойной слой электрических зарядов - диполей. На протяжении сердечного цикла двойной слой непрерывно перемещается, изменяет свою конфигурацию и в некоторые моменты может состоять из нескольких фрагментов (рис. 6-37 А). Совокупность этих диполей можно представить в виде одного суммарного диполя, отражающего ЭДС сердца. Величина и ориентация в пространстве суммарного диполя в каждый момент сердечного цикла непрерывно меняются, т.е. ЭДС сердца является векторной величиной. В проводящей среде, окружающей суммарный диполь, будет возникать переменное электрическое поле (рис. 6-37 Б, В). Потенциал любой точки этого поля в каждый конкретный момент времени определяется законами электрического поля.

При этом потенциал точек, расположенных ближе к положительному полюсу, положителен, а точек, расположенных ближе к отрицательному полюсу, отрицателен. Если точка одинаково удалена от обоих полюсов, то ее потенциал равен нулю.

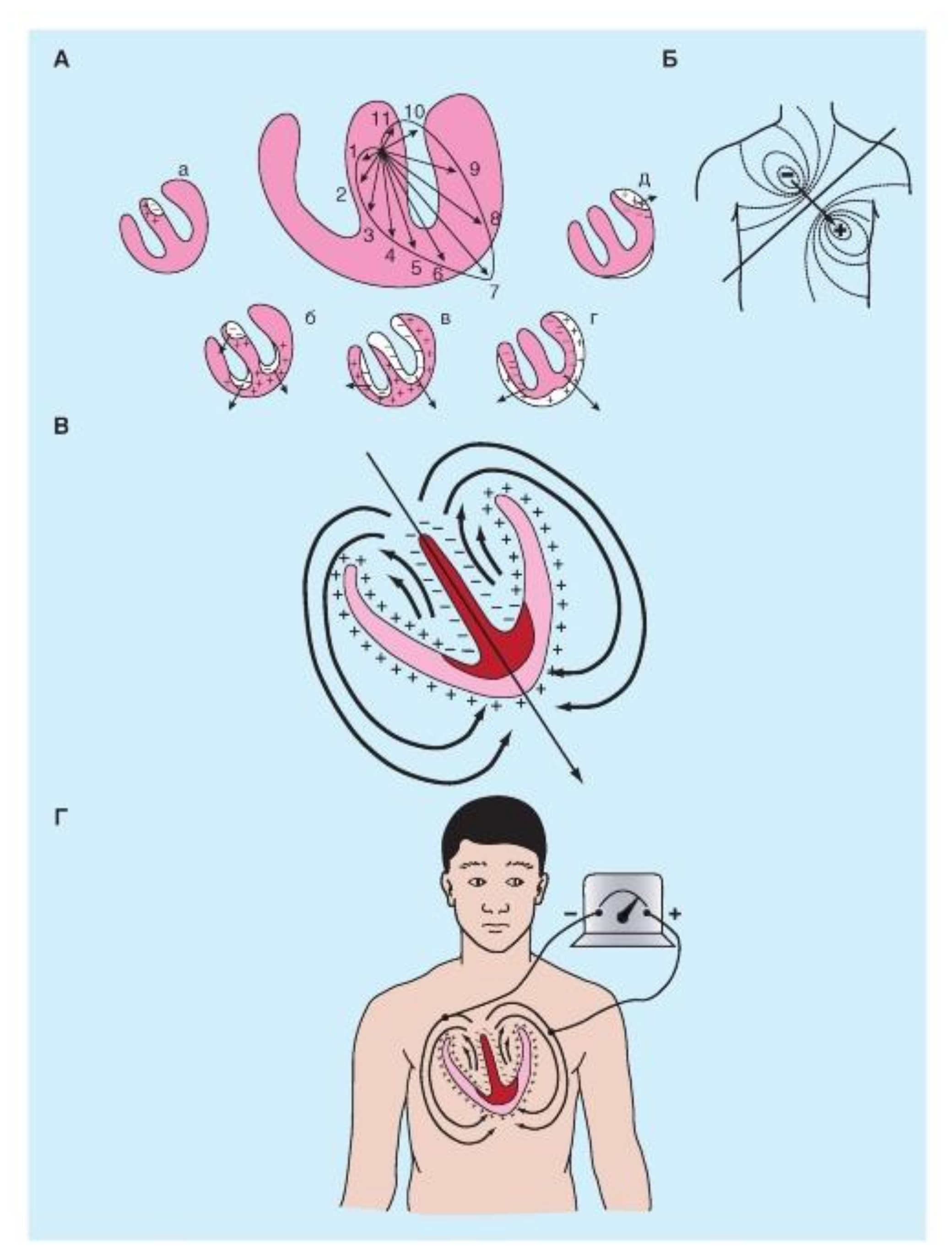
На рис. 6-37 Г показана разность потенциалов электрического поля. На поверхности груди она формируется вследствие распространения деполяризации по миокарду желудочков.

Основные представления дипольной теории используются в настоящее время для интерпретации клинического материала и для построения различных биофизических моделей генераторов ЭДС сердца. Эти модели имеют своей целью уточнить представления о генезе ЭКГ, но ввиду их сложности имеют пока лишь специальный теоретический интерес и в практической электрокардиографии используются мало.

Рис. 6-37. Принцип формирования электрокардиограммы.

А - последовательные изменения направления и величины ЭДС сердца во время деполяризации желудочков. В центре - последовательные изменения суммарного вектора (1-11. Направление суммарного вектора показано стрелкой, линия, соединяющая концы моментных векторов, - векторная петля; а, б, в, г, д - последовательные моменты изменения суммарного вектора в ходе возбуждения желудочков). Б - схематическое изображение изопотенциальных линий электрического поля суммарного диполя на поверхности тела человека. Стрелкой показано направление вектора ЭДС. В -

направления электрических токов во время начала деполяризации миокарда желудочков. Прямой стрелкой отмечено направление главного суммарного вектора электрического поля. Г - разность потенциалов электрического поля на поверхности груди формируется вследствие распространения деполяризации по миокарду желудочков



Результирующий вектор сердца

Суммарный вектор всей электрической деятельности сердца в любой момент времени называетсярезультирующим вектором сердца. Предполагается, что эта направленная электрическая сила находится в центре равностороннего треугольника, вершины которого расположены на левом и правом плечах и на лобковой области (рис. 6-38 А). Этот треугольник, называемый треугольником Эйнтховена, расположен во фронтальной плоскости тела. Следовательно, эта система отведения позволяет выделить проекцию результирующего вектора сердца только на фронтальную плоскость тела. Для удобства электроды прикреплены к правому и левому предплечью, а не к

соответствующим плечам, так как отведение от рук представляет собой просто удлиненное отведение от плеч. Точно так же отведение от ноги представляет собой удлинение системы отведения от лобка, и таким образом третий электрод обычно соединяется с лодыжкой (обычно левой).

Определенные международные соглашения диктуют способ, которым эти стандартные отведения от конечностей связаны с гальванометром электрокардиографа. Отведение I регистрирует разность потенциалов между левой *(LA)* и правой *(RA)* рукой. На рис. 6-38 Б это расположение соединений гальванометра для отведения I обозначено (+) в *LA* и (-) в RA. Отведение II регистрирует разность потенциалов между *RA* и *LL*(левая нога). Наконец, отведение III регистрирует разность потенциалов между *LA* и *LL*.

Допустим, что фронтальная проекция результирующего вектора сердца в некоторый момент времени представлена стрелкой (хвост - негативен, острие стрелки - позитивно), как это изображено на рис. 6-38 А. Разность потенциалов, V_{LA}-V_{RA}, зарегистрированная в отведении I, представлена компонентой проекции вектора на горизонтальной линии между *LA* и *RA,* также показанной на рис. 6-38 А. Если вектор составляет угол θ в 60° с горизонтальной линией (как на рис. 6-38 Б1), величина потенциала, зарегистрированного в отведении I, равняется векторной величине умноженной на косинус 60°. Отклонение, зарегистрированное в отведении I, направлено вверх, потому что позитивный конец стрелки лежит ближе к *LA,* чем к *RA.* Отклонение в отведении II также направлено вверх, потому что конец стрелки лежит ближе к *LL,* чем к *RA.* Величина отклонения в отведении II больше чем в отведении I, потому что величина проекции в отведении II превышает таковую в I отведении. Точно так же в отведении III: отклонение направлено вверх и его величина такая же, как в отведении I.

Если вектор на рис. 6-38 Б1 является результатом электрических событий, которые происходят в течение пика*QRS*-комплекса, то говорят, что ориентация этого вектора, представляет главную электрическую ось сердца во фронтальной плоскости. В качестве положительного направления этой оси принято вращение по часовой стрелке от горизонтальной плоскости (вопреки соглашению принятому в математике). У нормальных индивидуумов, среднее значение электрической оси составляет приблизительно + 60° (как на рис. 6-38 Б1).

Отклонения главной электрической оси могут происходить, если анатомическое положение сердца изменено, или при некоторых сердечно-сосудистых нарушениях, которые меняют относительную массу правого и левого желудочка. Например, ось имеет тенденцию смещения влево (более горизонтально) у коренастых людей небольшого роста и вправо (более вертикально) у высоких, худых людей. Также, при левой или правойжелудочковой гипертрофии (увеличение массы миокарда любого желудочка), ось смещается в сторону гипертрофированного желудочка.

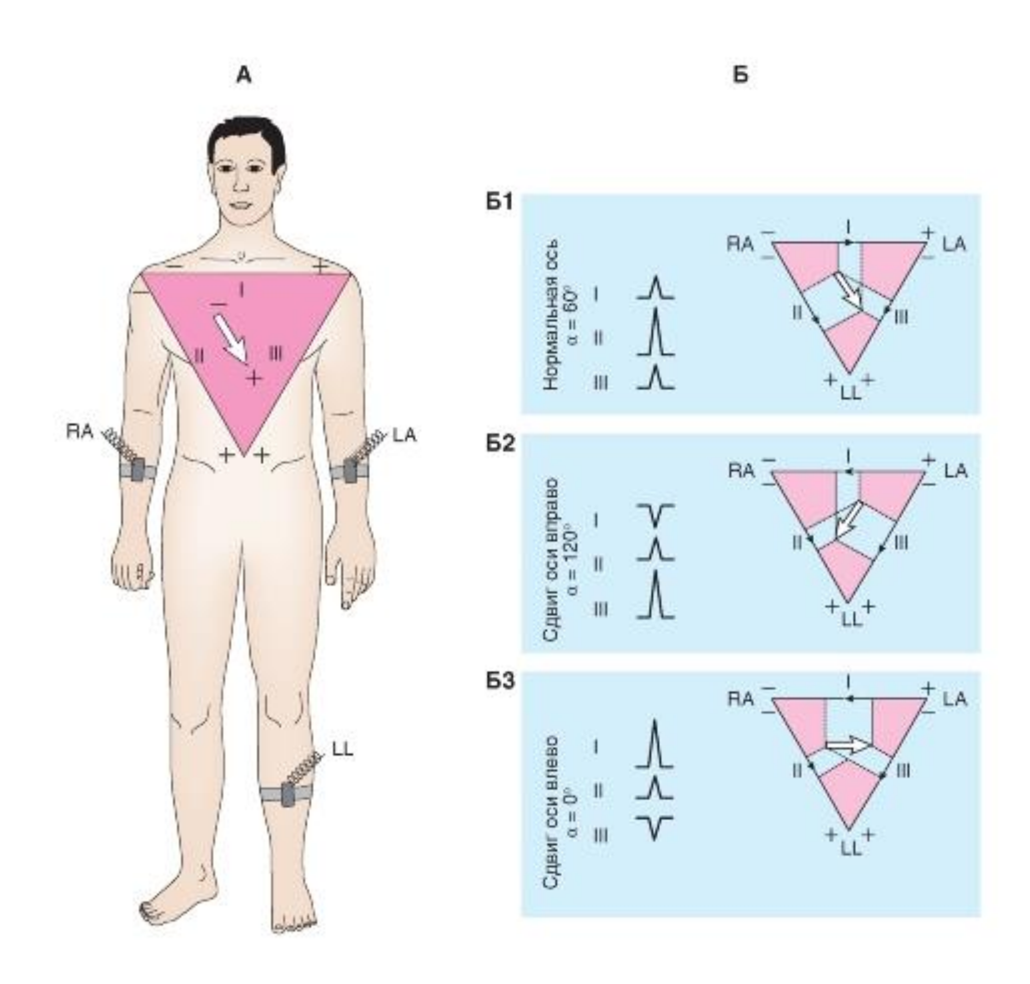
Если главная электрическая ось существенно смещается вправо (как на рис. 6-38 Б2, где α = 120°), проекции*QRS*-комплексов в стандартных отведениях значительно изменяются. В этом случае самое большое отклонение вверх происходит в отведении III, а отклонение в отведении I инвертировано, потому что конец стрелки ближе к *RA,* чем к *LA.* Когда ось смещена влево (рис. 6-38 Б3, где α = 0°) самое большое отклонение вверх происходит в отведении I, а *QRS*-комплекс в отведении III инвертирован.

В дополнение к стандартным отведениям от конечностей: I, II, и III, у пациентов часто производят регистрацию от других отведений, тоже от конечностей, которые также ориентированы во фронтальной плоскости. Оси таких униполярных отведений от конечности образуют углы в +90°, -30°, и -150° с горизонтальной осью. Кроме того, проводят регистрацию также и от грудных отведений, чтобы определить проекции вектора сердца на сагиттальных и поперечных плоскостях тела. Эти грудные отведения

регистрируют от шести выбранных точек на передней и латеральной поверхностях груди около сердца.

Рис. 6-38. Результирующий вектор сердца.

А - треугольник Эйнтховена, иллюстрирующий соединения электрокардиографа при стандартных отведениях I, II, и III от конечностей. Б - величины и направление *QRS*-комплексов при стандартных отведениях I, II, и III от конечностей, когда главная электрическая ось (θ) составляет 60° (Б1), 120° (Б2) и 0° (Б3)



Шестиосевая система координат

При электрокардиографическом обследовании обычно используют двенадцать отведений: шесть отведений от конечностей - это три стандартных отведения, три усиленных отведения и шесть грудных отведений. Первые шесть отведений от конечностей позволяют зарегистрировать ЭДС сердца во фронтальной плоскости. В отличие от стандартных и усиленных отведений грудные отведения регистрируют ЭДС сердца преимущественно в горизонтальной плоскости.

Для более наглядного представления об отклонении ЭДС сердца во фронтальной плоскости Bayley в 1943 году предложил шестиосевую систему координат. Она создается при совмещении осей трех стандартных отведений Эйнтховена и трех усиленных отведений от конечностей Гольдбергера, которые проведены через электрический центр сердца. Две ветви одной и той же оси, исходящие из центра, составляют положительную (обращенную к активному или положительному электроду) и отрицательную (обращенную к индифферентному или отрицательному электроду) части (рис. 6-39 А).

Амплитуда электрокардиографических зубцов в разных отведениях есть не что иное, как проекция одной и той же ЭДС сердца на ось данного отведения. В связи с этим при сопоставлении полярности и величины зубцов в различных отведениях, входящих в состав шестиосевой системы координат, можно с достаточно высокой точностью определить величину и направление главного вектора ЭДС сердца во фронтальной плоскости.

Направление осей обычно определяют в градусах. Началом отсчета (0°) условно служит прямая, проведенная строго горизонтально из электрического центра влево по направлению к активному положительному полюсу первого стандартного отведения. Положительный полюс второго стандартного отведения расположен под углом +60°, отведения aVF - под углом +90°, третьего стандартного отведения - под углом +120°, aVL - под углом -30°, aVR - под углом -150° (рис. 6-39 А).

Возбуждение желудочков начинается с возбуждения межжелудочковой перегородки (рис. 6-39 Б1). После этого деполяризация распространяется вдоль эндокардиальной поверхности стенки обоих желудочков (рис. 6-39 Б2,3) и наконец возбуждение охватывает наружную поверхность желудочков (рис. 6-39 Б3-5). Для каждой стадии этого процесса на рис. 6-39 Б1-5 моментный результирующий вектор показан черной стрелкой на схематическом изображении желудочков.

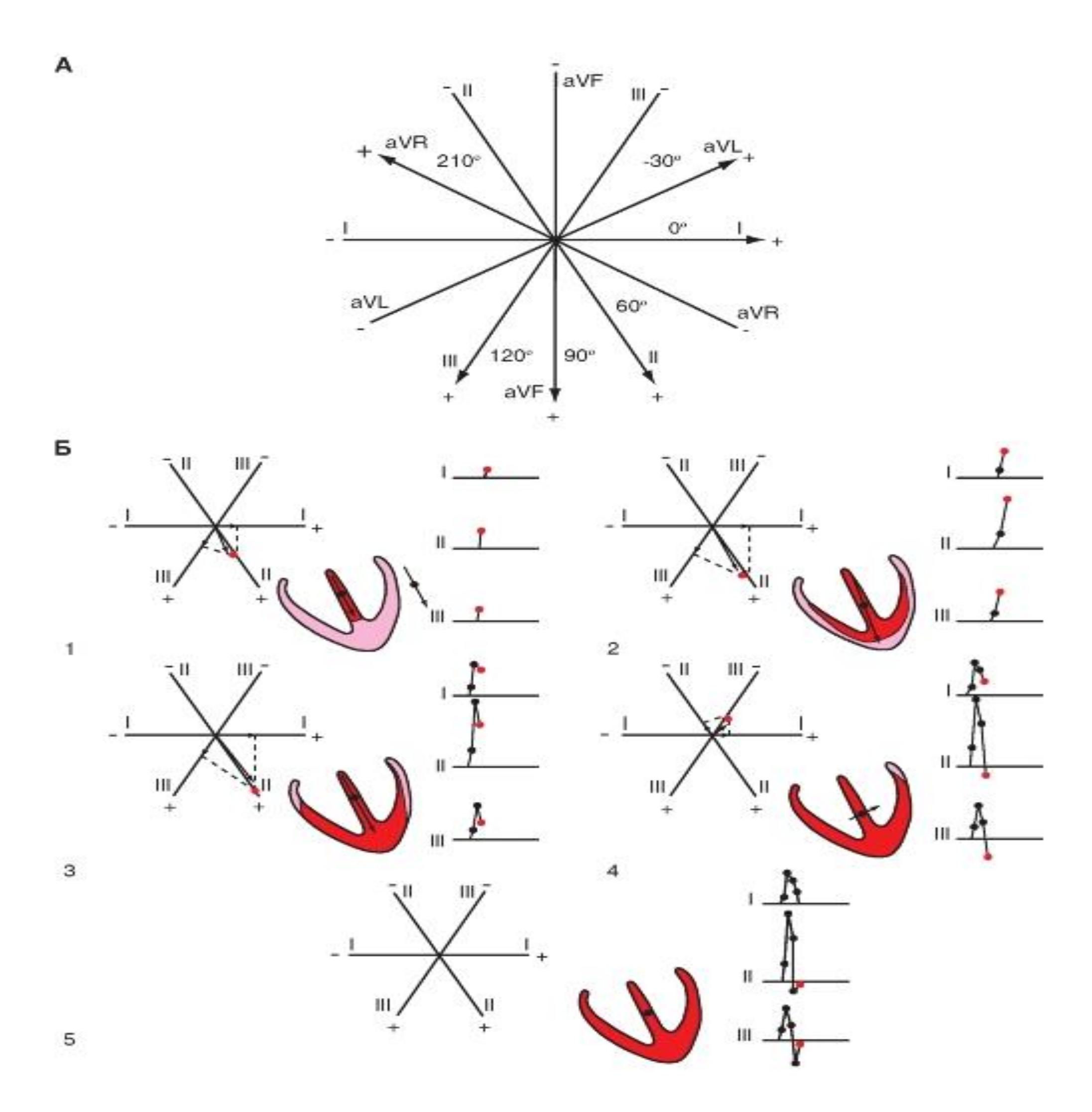


Рис. 6-39. Шестиосевая система координат.

А - направление осей трех стандартных отведений Эйнтховена (I, II, III) и трех усиленных Гольдбергера (aVR, aVL и aVF). Б - формирование комплекса *QRS* в трех стандартных отведениях Эйнтховена. Серым цветом обозначен деполяризованный миокард, стрелки показывают направления суммарного вектора и его проекций в данный момент времени

Нарушения ритма Аритмии

Аритмии сердца отражают нарушения в возникновении импульса или в его распространении.

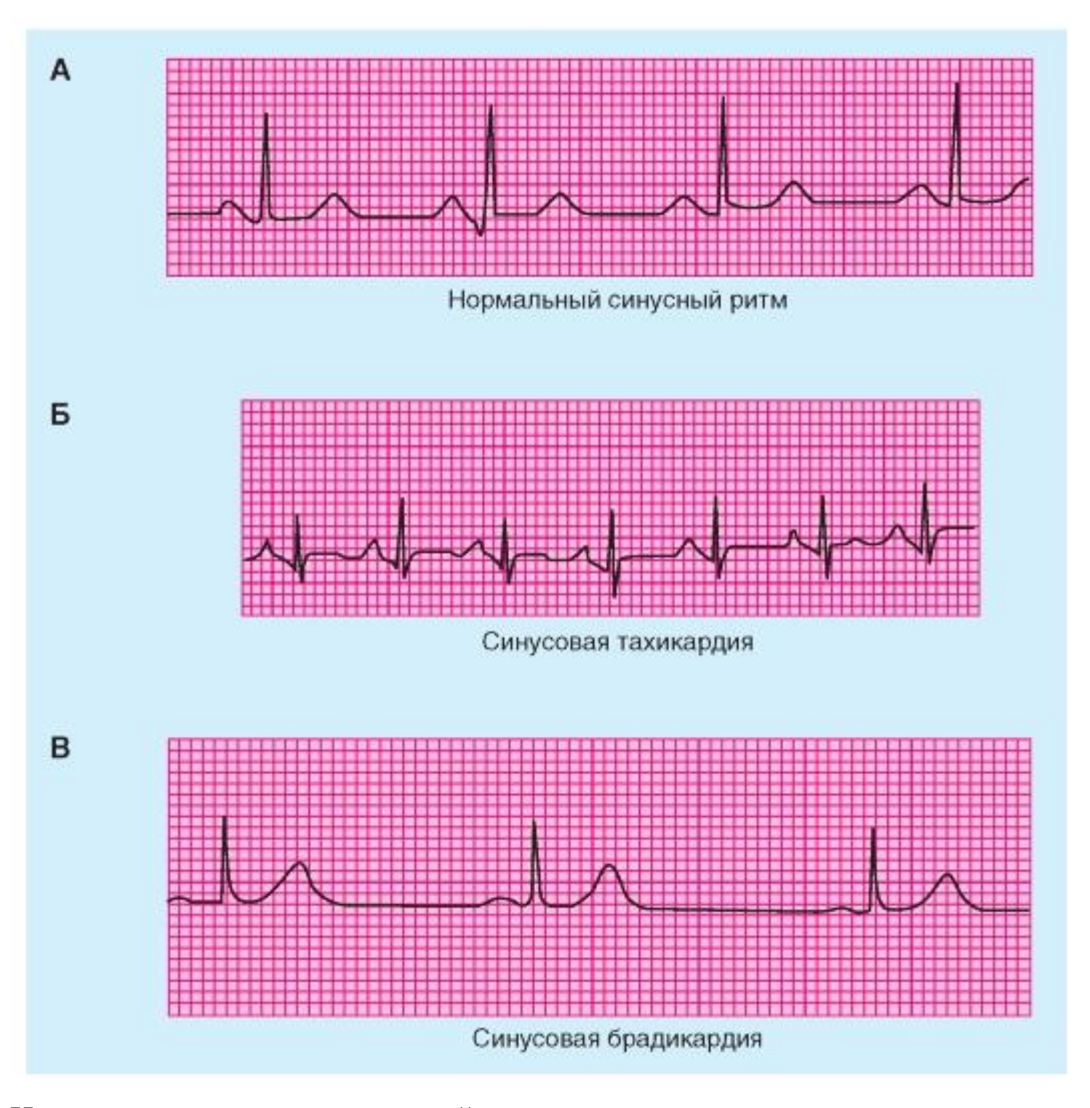
Нарушения возникновения импульса включают те, которые исходят из SA-узла и те, которые происходят от различных эктопических фокусов. Основными нарушениями распространения импульса являются блокады проведения и ритмы, в основе которых лежит возникновение реентри.

Нарушение синоатриального ритма

Примеры ЭКГ с нормальным ритмом, с синусовой тахикардией и синусовой брадикардией показаны на рис. 6-40. P-, QRS- и T-отклонения - нормальные, но продолжительность сердечного цикла (интервал *RR)* изменена. Характерно, что в ответ на синусную брадикардию или развитие тахикардии, изменения частоты сокращений сердца наступают постепенно и требуется несколько циклов сокращений, чтобы достигнуть величины нового устойчивого состояния. Признак дыхательной аритмии сердца на ЭКГ общеизвестен и проявляется как ритмическое изменение RR-интервала, совпадающее с частотой дыхания.

Рис. 6-40. Синоатриальные ритмы.

А - нормальный синусный ритм. Б - синусовая тахикардия. В - синусовая брадикардия



Нарушение атриовентрикулярной проводимости

Атриовентрикулярные блокады проведения

Различные физиологические, фармакологические воздействия и патологические процессы могут препятствовать распространению импульса через проводящую ткань AV-узла. Место блокады может быть локализовано более точно при регистрации электрограммы пучка Гиса. Чтобы получить такие записи, электродный зонд вводится в периферическую вену и перемещается к центру до тех пор, пока электрод не ляжет в области AV-узла (рис. 6-41 А). Когда электрод должным образом установлен, регистрируется хорошо различимое отклонение при прохождении сердечного импульса через пучок Гиса. Промежуток времени, требуемый для распространения возбуждения от предсердия до пучка Гиса *(A-H* интервал) и от пучка Гиса к желудочкам *(H-V* интервал), может быть точно измерен. Патологическое удлинение первого или последнего упомянутого интервалов указывает на блокаду выше или ниже пучка Гиса соответственно.

По электрокардиограмме различают три степени AV-блокады, как это показано на рис. 6-41 Б, В и Г. AV-блокада первой степени характеризуется длительным интервалом *P-Q(R)*. На рис. 6-41 Б интервал *P-Q(R)*составляет 0.28 сунды; а интервал больше чем 0,20 с является отклонением от нормы. В большинстве случаев блокады первой степени, интервал *A-H* удлинен а интервал *H-V* нормальный. Следовательно, задержка при

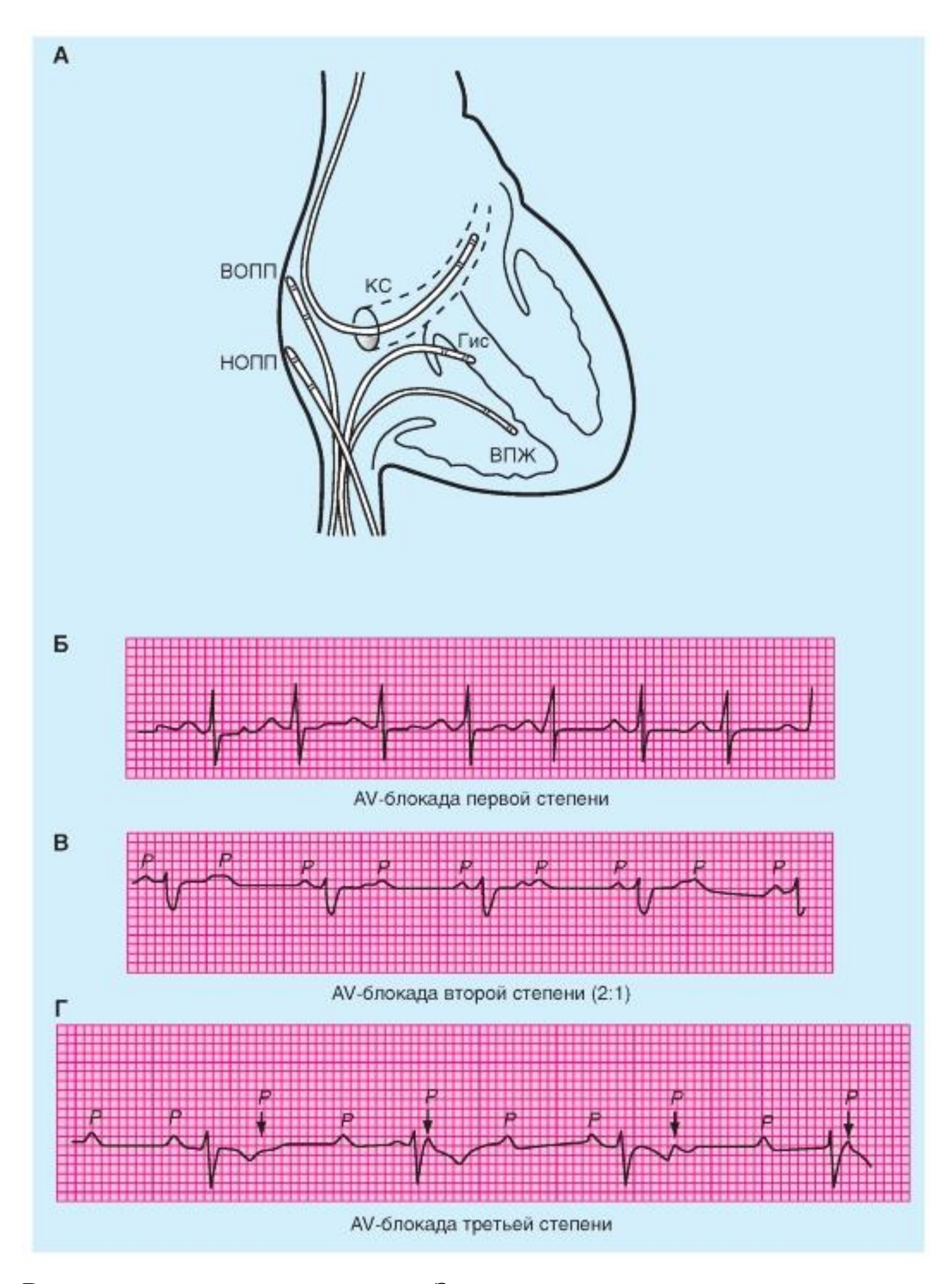
AV-блокаде первой степени расположена выше пучка Гиса (т.е. в AV-узле).

В AV-блокаде второй степени, всем QRS-комп- лексам предшествуют P-волны, но не все P-волны сопровождаются QRS-комплексами. Отношение P-волн к QRS-комплексам обычно выражается отношением двух малых целых чисел (например: 2:l, 3:l или 3:2). Рис. 6-41 В иллюстрирует типичную блокаду 2:l. Место блокады может быть расположено выше или ниже пучка Гиса. В тех случаях, когда место блокады ниже пучка Гиса это последствия бывают более серьезные, чем в тех случаях, когда место блокады расположено выше пучка Гиса, потому что в первом случае развивается блокада третьей степени. Когда место блока расположено ниже пучка Гиса, то часто имплантируют электрокардиостимулятор.

AV-блокада третьей степени часто именуется как полная блокада сердца, потому что импульс полностью не способен преодолеть AV-путь проведения от предсердий к желудочкам. Чаще всего область полной блокады располагается дистальнее пучка Гиса. При полной блокаде сердца, предсердные и желудочковые ритмы полностью независимы, как показано на рис. 6-41 Г. Из-за медленного желудочкового ритма (в данном случае 32 уд/мин), кровоснабжение оказывается недостаточным, особенно при мышечной нагрузке. Блокада третьей степени часто сопровождается обмороком (резко выраженным головокружением), причиной которого в большинстве случаев является недостаточный мозговой кровоток. Блокада третьей степени - одно из наиболее часто встречаемых состояний, которые требуют применения искусственных водителей ритма.

Рис. 6-41. Атриовентрикулярные (AV) блокады.

А - схематическое представление положения катетеров-электродов при внутрисердечных регистрациях электрограмм. ВОПП и НОПП - верхний и нижний отдел правого предсердия, Гис - пучок Гиса, ВПЖ - верхушка правого желудочка, КС - коронарный синус. Б - блокада первой степени. *P-R* интервал составляет 0,28 с. В - блокада второй степени (2:1). Г - блокада третьей степени, обратите внимание на расхождение между P-волнами и QRS-комплексами



Внеочередные сокращения сердца Экстрасистолы

Внеочередные деполяризации (экстрасистолы) возникают иногда у здоровых людей, но чаще всего они бывают при определенных патологических состояниях. Их источниками могут быть предсердия, AV-узел или желудочки.

Внеочередная предсердная деполяризация показана на рис. 6-42 А1. На этой записи нормальный интервал между сокращениями составляет 0,89 с (частота сердечных сокращений - 68 уд/мин). Внеочередная предсердная деполяризация (вторая Р-волна на рисунке) следует за предшествующей Р-волной всего через 0,56 с. Конфигурация внеочередной Р-волны отличается от конфигурации другой, нормальной Р-волны, потому что ход предсердного возбуждения, которое возникает в некотором эктопическом фокусе предсердия, отличается от нормального распространения возбуждения, которое возникает в SA-узле. Конфигурация комплекса QRS при внеочередной предсердной деполяризации

обычно бывает нормальной, потому что возбуждение в желудочке распространяется по обычным проводящим путям.

Внеочередная желудочковая деполяризация представлена на рис. 6-42 А2. Распространение импульса происходит аномально, и конфигурации QRS и Т-волны полностью отличаются от таковых на нормальной электрокардиограмме, потому что внеочередное возбуждение возникает в некотором эктопическом фокусе в желудочках. Внеочередной QRS-комплекс следует за предшествующим нормальным QRS-комплексом всего через 0,47 с. Интервал после экстрасистолы составляет 1,28 с, что значительно длиннее нормального интервала между ударами (0,89 с). Интервал (1,75 с) от QRS-комплекса сразу перед экстрасистолой до QRS-комплекса сразу после него фактически равен длительности двух нормальных сердечных циклов (0,89 + 0,89 = 1,78 с).

Длительный интервал, который обычно следует за внеочередной желудочковой деполяризацией, называетсякомпенсаторной паузой. Эта пауза происходит, потому что эктопический желудочковый импульс не нарушает естественного ритма SA-узла, так как эктопический желудочковый импульс не проводится ретроградно через AV-узел. Импульс SA-узла, возникший сразу до или после желудочковой экстрасистолы, обычно не оказывает влияние на желудочек, потому что AV-узел и, возможно, также желудочки являются все еще рефрактерными из-за внеочередного возбуждения. На рис. 6-42 А2 Р-волна, связанная с экстрасистолой, совпадает с Т-волной внеочередной желудочковой деполяризации, и, следовательно, ее не так-то легко идентифицировать на записи.

Эктопические тахикардии

В отличие от постепенных изменений в частоте, которые служат отличительным признаком синусовой тахикардии, тахикардии, которые происходят из эктопического центра, обычно начинаются и кончаются резко. Поэтому такие эктопические тахикардии обычно называют пароксизмальными тахикардиями.Приступы пароксизмальной тахикардии могут продолжаться всего лишь в течение нескольких сокращений или в течение многих часов и дней, причем приступы часто повторяются. Пароксизмальные тахикардии могут быть следствием: (1) высокочастотных разрядов из эктопического водителя ритма, (2) вторичной пусковой активности, обусловленной потенциалами последействия достигших порога, или (3) циркуляции возбуждающего импульса по петле реентри.

Внеочередная желудочковая деполяризация представлена на рис. 6-42 А2. Распространение импульса происходит аномально, и конфигурации QRS и Т-волны полностью отличаются от таковых на нормальной электрокардиограмме, потому что внеочередное возбуждение возникает в некотором эктопическом фокусе в желудочках. Внеочередной QRS-комплекс следует за предшествующим нормальным QRS-комплексом всего через 0,47 с. Интервал после экстрасистолы составляет 1,28 с, что значительно длиннее нормального интервала между ударами (0,89 с). Интервал (1,75 с) от QRS-комплекса сразу перед экстрасистолой до QRS-комплекса сразу после него фактически равен длительности двух нормальных сердечных циклов (0,89 + 0,89 = 1,78 с).

Длительный интервал, который обычно следует за внеочередной желудочковой деполяризацией, называетсякомпенсаторной паузой. Эта пауза происходит, потому что эктопический желудочковый импульс не нарушает естественного ритма SA-узла, так как эктопический желудочковый импульс не проводится ретроградно через AV-узел. Импульс SA-узла, возникший сразу до или после желудочковой экстрасистолы, обычно не оказывает влияние на желудочек, потому что AV-узел и, возможно, также желудочки являются все еще рефрактерными из-за внеочередного возбуждения. На рис. 6-42 А2 Р-волна, связанная с экстрасистолой, совпадает с Т-волной внеочередной желудочковой деполяризации, и, следовательно, ее не так-то легко идентифицировать на записи.

Эктопические тахикардии

В отличие от постепенных изменений в частоте, которые служат отличительным признаком синусовой тахикардии, тахикардии, которые происходят из эктопического центра, обычно начинаются и кончаются резко. Поэтому такие эктопические тахикардии обычно называют пароксизмальными тахикардиями.Приступы пароксизмальной тахикардии могут продолжаться всего лишь в течение нескольких сокращений или в течение многих часов и дней, причем приступы часто повторяются. Пароксизмальные тахикардии могут быть следствием: (1) высокочастотных разрядов из эктопического водителя ритма, (2) вторичной пусковой активности, обусловленной потенциалами последействия достигших порога, или (3) циркуляции возбуждающего импульса по петле реентри.

Фибрилляция

При некоторых условиях сердечная мышца начинает сокращаться некоординировано и полностью не эффективно для выброса крови. Такая аритмия называется фибрилляцией, и это нарушение может затрагивать или предсердия или желудочки. Фибрилляция, вероятно, представляет собой явление циркуляции возбуждения, при котором реентри фрагментируется во множественные, беспорядочные цепи.

Изменения в ЭКГ при предсердной фибрилляции показаны на рис. 6-43 А. Эта аритмия происходит при различных типах хронических заболеваний сердца. Предсердия не сокращаются и не расслабляются последовательно в течение каждого сердечного цикла, и, таким образом, они не способствуют наполнению желудочков. Вместо этого предсердия совершают непрерывные, некоординированные пульсирующие сокращения. *P* волны не появляются на ЭКГ; они заменены непрерывными неправильными колебаниями потенциала, которые называются f-волнами. AV-узел активируется с интервалами времени, которые могут значительно изменяться от цикла к циклу. Следовательно, отсутствует постоянный интервал между последовательными QRS-комплексами или между последовательными желудочковыми сокращениями. Так как сила желудочкового сокращения зависит от интервала времени между сокращениями, то объем и периодичность ритма становятся нерегулярными. У многих больных предсердный цикл реентри и проведение импульса через AV-узел являются более регулярными, чем при предсердной фибрилляции. Поэтому этот ритм получил название «трепетание предсердий».

Предсердная фибрилляция и трепетание не опасны для жизни некоторые люди с этими расстройствами могут даже полноценно трудиться. Желудочковая фибрилляция, наоборот, ведет к потере сознания в течение нескольких сунд. Постоянные, беспорядочные, несогласованные сокращения желудочковых мышечных волокон не способны перекачивать кровь. Если не произведена немедленная, действенная реанимация и если не произошло спонтанного восстановления ритма, что происходит редко, то наступает смерть.

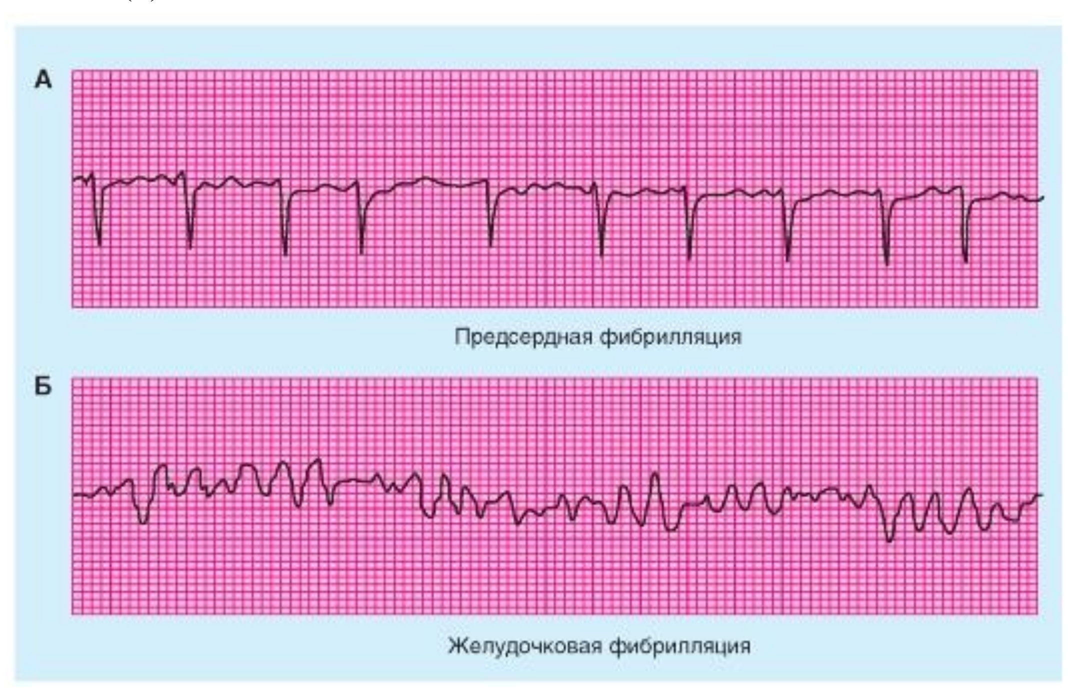
Желудочковая фибрилляция может развиться, когда весь желудочек, или некоторая часть его, лишена нормального кровоснабжения. Она может также возникнуть в результате электрического удара или в ответ на действие некоторых лекарств и анестезирующих средств. На ЭКГ (рис. 6-43 Б) при этом регистрируются нерегулярные колебания потенциала.

Желудочковая фибрилляция часто инициируется, когда внеочередной импульс приходит во время так называемого уязвимого периода сердечного цикла, который совпадает с нисходящей волной зубца T на ЭКГ. В течение этого периода возбудимость клеток сердца разная в разных его участках. Некоторые волокна все еще находятся в

эффективном рефрактерном периоде, другие почти полностью восстановили свою возбудимость и они по-прежнему способны проводить импульсы, но только с очень медленными скоростями проведения. Следовательно, потенциалы действия распространяются в виде множества нерегулярных волн возбуждения, которые перемещаются по обходным путям с различными скоростями проведения. Когда кардиомиоциты определенной области становится снова возбудимыми, то в конечном счете какая-нибудь перемещающаяся волна возбуждения начинает циркулировать по кругу. Следовательно, процесс является самоподдерживающимся.

Предсердная фибрилляция может быть изменена на нормальный синусный ритм препаратами, которые продлевают рефрактерный период. Тогда, по мере того как импульс сердца завершает цикл реентри, он поступает к волокнам миокарда, которые еще не возбудимы. При желудочковой фибрилляции необходимо иное воздействие. Преобразование патологического ритма в нормальный синусовый ритм осуществляется посредством применения сильного электрического тока, который на короткое время приводит все клетки миокарда в рефрактерное состояние. Были разработаны приемы безопасного воздействия током через интактную грудную клетку. В успешных случаях, SA-узел снова берет на себя функцию нормального нейсмейкера для всего сердца. Когда действие препаратов не приводит к удовлетворительным результатам при предсердной дефибрилляции, то для коррекции этого состояния также может быть использована электрическая дефибрилляция.

Рис. 6-43. Фибрилляция. Предсердная фибрилляция (А) и желудочковая фибрилляция (Б)



Клапанный аппарат сердца

Сердечные клапаны. Клапаны сердца состоят из тонких листков гибкой, упругой, покрытой эндотелием фиброзной ткани (створки клапанов), которые прочно прикреплены к основанию фиброзных колец клапанов. Движения створок клапанов в значительной степени пассивны, и расположение сердечных клапанов отвечает за одностороннее направление кровотока через сердце. Различают два вида сердечных клапанов:атриовентрикулярные (предсердно-желудочковые) и полулунные клапаны (рис. 6-44).

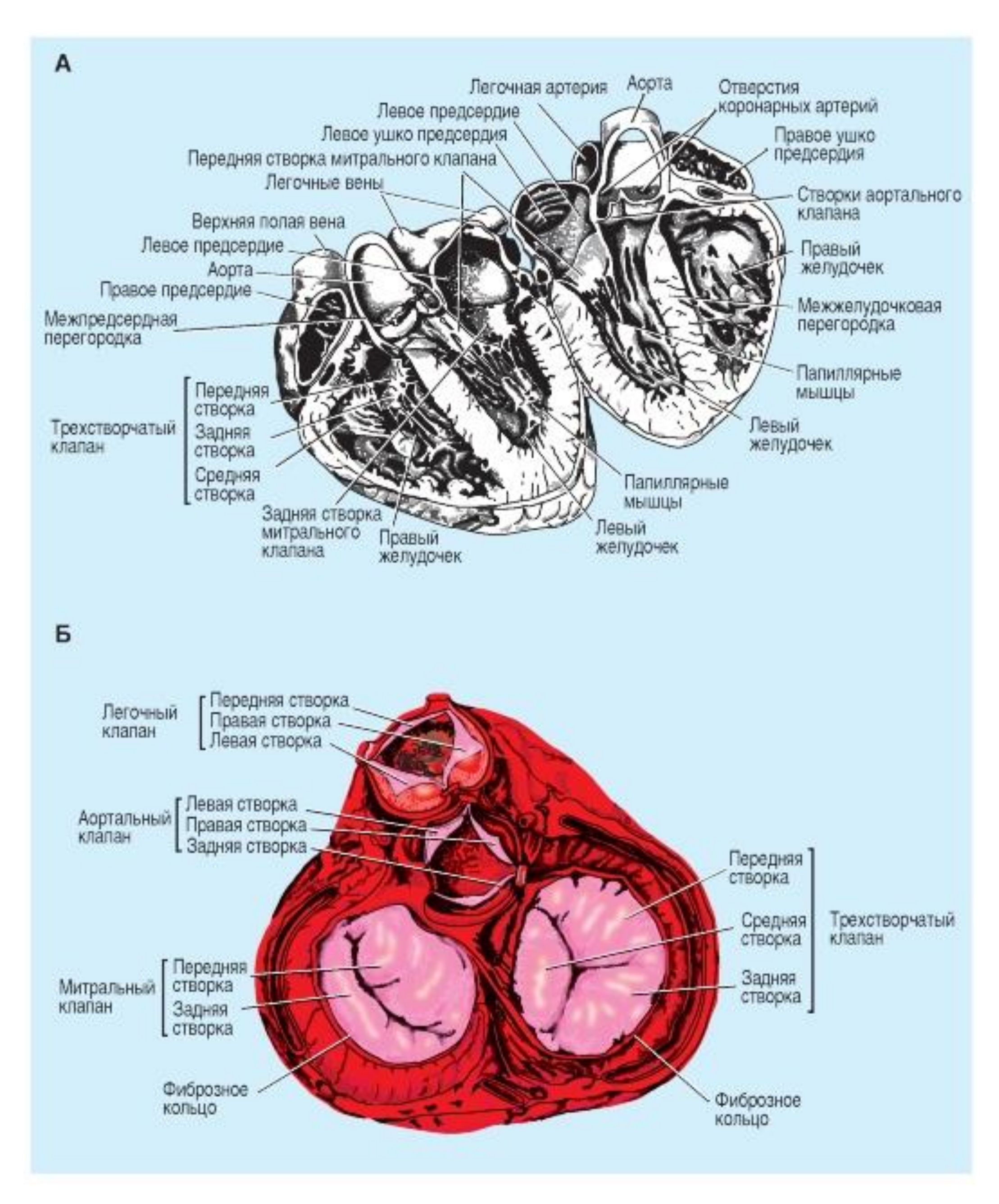
Атриовентрикулярные клапаны. AV-клапан, расположенный между правым предсердием и правым желудочком, сформирован тремя створками (трехстворчатый

клапан), тогда как клапан, расположенный между левым предсердием и левым желудочком, имеет две створки (митральный клапан). Общая площадь створок каждого AV-кла- пана примерно вдвое больше соответствующего AV-отверстия, так что в закрытом положении имеет место значительное взаимное перекрывание створок клапана (рис. 6-44). К свободным кромкам этих клапанов прикреплены тонкие, сильные связки (сухожильные нити), которые отходят от мощных папиллярных мышц соответствующих желудочков и не позволяют клапанам выворачиваться наружу во время сокращения желудочков.

В нормальном сердце во время наполнения желудочков створки клапана располагаются относительно близко друг к другу и, таким образом, служат воронкой для перехода крови из предсердия в желудочек. Частичное сближение поверхностей клапана во время диастолы вызывается вихревыми потоками позади створок, а также некоторым напряжением свободных кромок клапанов. Это напряжение вызывают сухожильные нити и папиллярные мышцы, растянутые наполняющимся желудочком.

Полулунные клапаны. Полулунные клапаны расположены между правым желудочком и легочной артерией и между левым желудочком и аортой. Они представлены тремя чашеобразными створками, прикрепленными к клапанному кольцу (рис. 6-44). В конце фазы медленного изгнания систолы желудочков кровоток быстро меняет направление в сторону желудочков. Этот обратный ток крови сближает створки вместе, закрывая отверстие и препятствуя забрасыванию крови в желудочки. Во время систолы желудочков створки не примыкают плотно к стенкам легочной артерии и аорты, а плавают в кровотоке, находясь примерно посередине между стенками сосуда и положением, когда клапан находится в закрытом состоянии. Позади полулунных клапанов находятся маленькие закрытые участки легочной артерии и аорты (пазухи Вальсальвы), где создаются вихревые потоки, удерживающие створки клапана на расстоянии от стенок сосуда. К тому же отверстия правой и левой коронарных артерий расположены позади соответственно правой и левой створок аортального клапана. Если бы не пазухи Вальсальвы и не вихревые потоки, образующиеся в них, коронарные отверстия могли бы быть блокированы створками клапана.

Рис. 6-44. Схема перпендикулярного разреза сердца вдоль межжелудочковой перегородки, иллюстрирующая анатомическую взаимосвязь створок атриовентрикулярных и аортальных клапанов (А). Четыре сердечных клапана. Вид от основания сердца (Б). Обратите внимание, как створки закрытых клапанов перекрывают друг друга



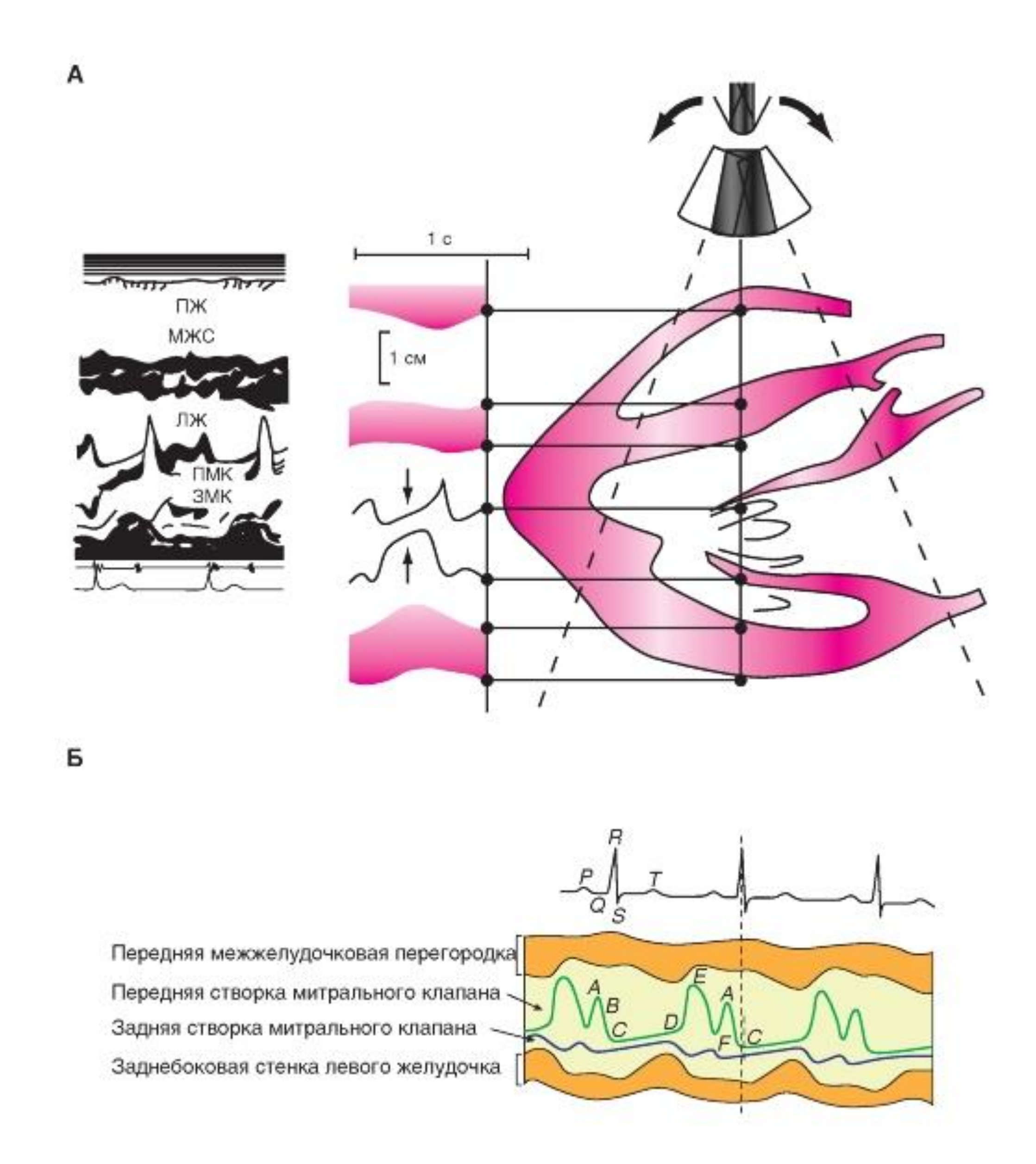
Ультразвуковое исследование клапанного аппарата сердца

Движения створок митрального клапана в течение сердечного цикла показаны на эхокардиограмме (рис. 6-45). Принцип эхокардиограммы заключается в том, что на человека воздействуют короткими высокочастотными сигналами звукового диапазона (ультразвук), которые проходят сквозь ткани грудной клетки и сердца и при этом регистрируют отраженный от различных органов сигнал, т.е. эхо. Применительно к сердцу, как органу, этот метод называется эхокардиограммой. Время отражения и вид отраженных волн дают информацию о диаметре сердца, толщине стенок желудочка, величине и направлении движения различных структур сердца.

На рис. 6-45 эхокардиограмма расположена так, чтобы показать движение передней створки митрального клапана. Движения задней створки представляют собой зеркальное отражение движений передней створки, но в проекции, представленной на рис. 6-45, ее движения кажутся гораздо меньшими. В точке D митральный клапан открывается, и во время быстрого наполнения (от точки D до точки E) передняя створка движется по направлению к межжелудочковой перегородке. В течение фазы медленного наполнения (от E до F) створки клапанов движутся навстречу друг другу, но клапан не закрывается.

Наполнение желудочка вследствие сокращения предсердия (от F до A) раздвигает створки; затем наступает второе сближение створок клапана (от A до C). В точке C клапан закрыт сокращением желудочка. Створки клапана, выгнутые в направлении предсердия, остаются сжатыми вместе в течение систолы желудочка (от C до D).

Рис. 6-45. Принцип эхокардиографии. Датчик испускает и улавливает ультразвуковые сигналы, т.е. работает по принципу эха. Стрелками отмечен момент захлопывания митрального клапана в начале систолы. ПЖ - правый желудочек, МЖС - межжелудочковая стенка, ЛЖ - левый желудочек, ПМК и ЗМК - передний и задний митральные клапаны соответственно



Закон сердца Старлинга

К внутриклеточным механизмам регуляции силы сокращений относится механизм Франка- Старлинга, называемый также закон сердца Старлинга. Закон Франка-Старлинга указывает на зависимость силы сердечных сокращений от степени растяжения мышечных волокон в диастолу. Зависимость «сила-длина» впервые обнаружил Франк. На рис. 6-46 показана схема эксперимента, из которой видно, что увеличение растяжения волокон изолированного сердца в диастолу приводит к усилению сердечных сокращений.

Окончательную формулировку этого эффекта дал Э. Старлинг «чем больше конечно-диастолический объем желудочка, тем больше величина систолического выброса».

Механизм Франка-Старлинга является идеальным средством для поддержания соответствия сердечного выброса венозному возврату.

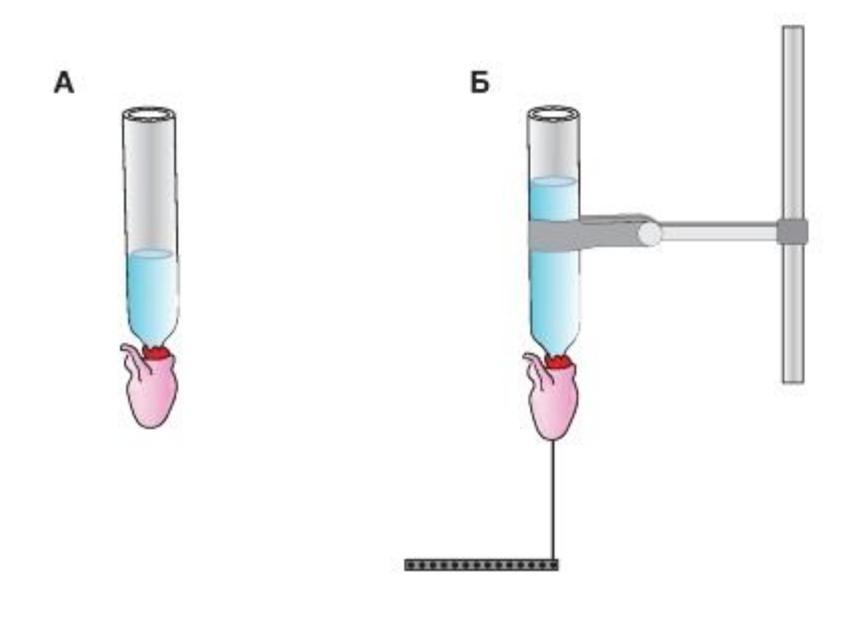
Физиологическая сущность этого эффекта заключается в обеспечении согласованности величины притока крови и сердечного выброса. Причем соответствие достигается не только при любом изменении притока крови к предсердиям, т.е. при изменении преднагрузки, но также и в результате изменения ритма сердца, например, при брадикардии. Впоследствии заметили, что увеличение объема желудочков связано с увеличением длины каждого мышечного волокна миокарда, образующего камеры желудочков. Был сделан вывод, что увеличение длины волокон влияет на работу сердца, главным образом, за счет изменения количества взаимодействующих перекрещивающихся соединений миофиламентов. Позднее показали, что основной механизм, с помощью которого осуществляется влияние на сердечную деятельность, заключается в изменении чувствительности сердечных миофиламентов к Ca^{2+} в связи с растяжением миокарда желудочков. Существует оптимальная длина мышечных волокон. Чрезмерно высокие значения наполняющего давления, когда мышечные волокна миокарда растягиваются слишком сильно, скорее понижают, чем увеличивают насосную мощность желудочков.

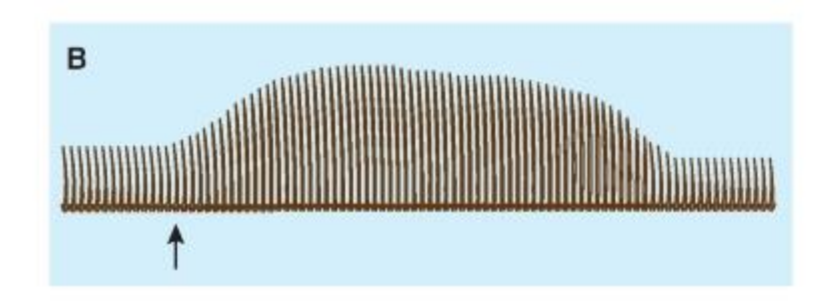
Старлинг также показал, что препараты изолированного сердца способны приспосабливаться к изменениям силы, противодействующей выбросу крови из желудочков во время систолы. При сокращении левого желудочка выброс крови в аорту не производится, пока желудочек не разовьет давление, которое будет выше давления в аорте. Давление в аорте во время желудочкого выброса в основном и составляет постнагрузку левого желудочка. В экспериментах, проведенных Старлингом, артериальное давление контролировалось с помощью гидравлического устройства, находившегося в трубке, которая соединяла восходящую часть аорты с резервуаром крови, соединенным с правым предсердием. Постоянный объем венозного возврата в правое предсердие поддерживался на постоянном уровне путем поддержания гидростатического уровня крови в резервуаре. Когда Старлинг повышал артериальное давление до нового постоянного уровня, левый желудочек сначала реагировал на увеличившуюся постнагрузку, уменьшением систолического объема. Так как поддерживался постоянный объем венозного возврата, то уменьшение систолического объема сопровождалось увеличением диастолического объема желудочка и удлинением мышечных волокон миокарда. Это изменение конечно-диастолической длины волокон в результате давало возможность желудочку прокачивать нормальный систолический объем при большем периферическом сопротивлении. Хотя изменение количества циклических поперечных связей *(cross-bridges)* между толстыми и тонкими филаментами, возможно, способствует адаптации сердечной мышцы к изменившимся условиям, основным фактором здесь является изменение чувствительности сократительных белков к кальцию, вызванное растяжением миокарда.

Механизм Франка-Старлинга является идеальным средством для поддержания соответствия сердечного выброса венозному возврату. Любой внезапный, слишком большой выброс из одного желудочка вызывает увеличение венозного возврата к другому желудочку. Последующее увеличение длины мышечных волокон в диастолу увеличивает выброс из второго желудочка для соответствия выбросу, сделанному первым желудочком. Так механизм Франка-Старлинга позволяет поддерживать точное равновесие между выбросами из правого и левого желудочков. Так как два последовательно расположенных желудочка являются частью замкнутой цепи, то любое, пусть маленькое, но продолжительное нарушение равновесия между выбросами из обоих желудочков имело бы катастрофические последствия.

Рис. 6-46. Внутрисердечные механизмы регуляции работы сердца. Закон сердца Старлинга - первый принцип внутриклеточного механизма регуляции работы сердечной мышцы.

А - сердце на канюле Штраубе. Б - подсоединенное к механоэлектрическому преобразователю сердце на канюле Штраубе. В - увеличение амплитуды сократительной активности сердца в ответ на увеличение к нему притока раствора. Стрелками обозначено увеличение притока и возвращение его к норме





Ритмоинотропная регуляция

Ритмоинотропная зависимость - это зависимость силы сокращений от частоты сокращений, которая рассматривается как внутриклеточный механизм регуляции работы сердечной мышцы. Работа миокарда также регулируется путем изменения частоты, при которой миокардиальные волокна сокращаются. Влияние изменений частоты сокращений на силу, развиваемую при изометрическом сокращении папиллярной мышцы кошки, показано на рис. 6-47 А, Б. Сначала сокращение полоски сердечной мышцы вызывали стимуляцией 1 раз через каждые 20 с (рис. 6-47 А). Когда интервал между стимуляцией (а следовательно и сокращениями) внезапно сократили до 0,63 с, развиваемая сила прогрессивно возрастала на протяжении нескольких следующих сокращений. Когда установилось новое стабильное состояние, то новое значение силы более чем в 5 раз превышало ее предыдущее значение, достигнутое при более редких сокращениях. Возврат к большему интервалу между сокращениями (20 с) произвел обратный эффект на развиваемую силу.

Эффект широкого диапазона интервалов между сокращениями на достигнутые постоянные значения развиваемой силы показан на рис. 6-47 Б. При уменьшении интервала между сокращениями с 300 до 20 с развиваемая сила сокращений изменялась незначительно. При дальнейшем укорочении интервала до 0,5 с развиваемая сила сокращений резко возрастала. Дальнейшее уменьшение паузы между сокращениями до 0,2 с производило уже незначительный дополнительный эффект на развиваемую силу сокращений.

Прогрессирующее увеличение силы вначале, когда интервал между сокращениями резко уменьшается (например, с 20 до 0,63 с на рис. 6-47 Б), вызвано постепенным увеличением концентрации внутриклеточного Ca^{2+}. Увеличению концентрации внутриклеточного Ca^{2+} способствуют два механизма: (1) увеличение числа деполяризаций в минуту и (2) увеличение входящего Ca^{2+}-тока за одну деполяризацию.

Действие первого механизма заключается в следующем: Ca^{2+} входит в клетку миокарда в период плато каждого потенциала действия. Когда интервал между сокращениями уменьшается, количество фаз плато в минуту возрастает.

Второй механизм действует следующим образом: когда интервал между сердечными сокращениями резко уменьшается, входящий Ca^{2+} - ток (I_{Ca}) прогрессивно увеличивается с каждым последующим сокращением до тех пор, пока не будет достигнут новый устойчивый максимум силы при новой длительности между стимулами, вызывающими сокращение. На рис. 6-47 В показано, что в изолированной мышечной клетке желудочка, подвергнутой повторяющимся деполяризациям, вход Ca^{2+} в кардиомиоцит возрастал с каждым последующим сокращением. Например, максимальный уровень I_{Ca} был значительно выше во время седьмой деполяризации, чем во время первой. Кроме того, скорость его инактивации во время седьмой деполяризации происходила значительно медленнее, чем во время первой. Обе из этих характеристик I_{Ca} приведут к большему входу Ca^{2+} в кардиомиоцит во время седьмой деполяризации, чем при первой деполяризации. Больший вход Ca^{2+}, естественно, увеличивает силу сокращений.

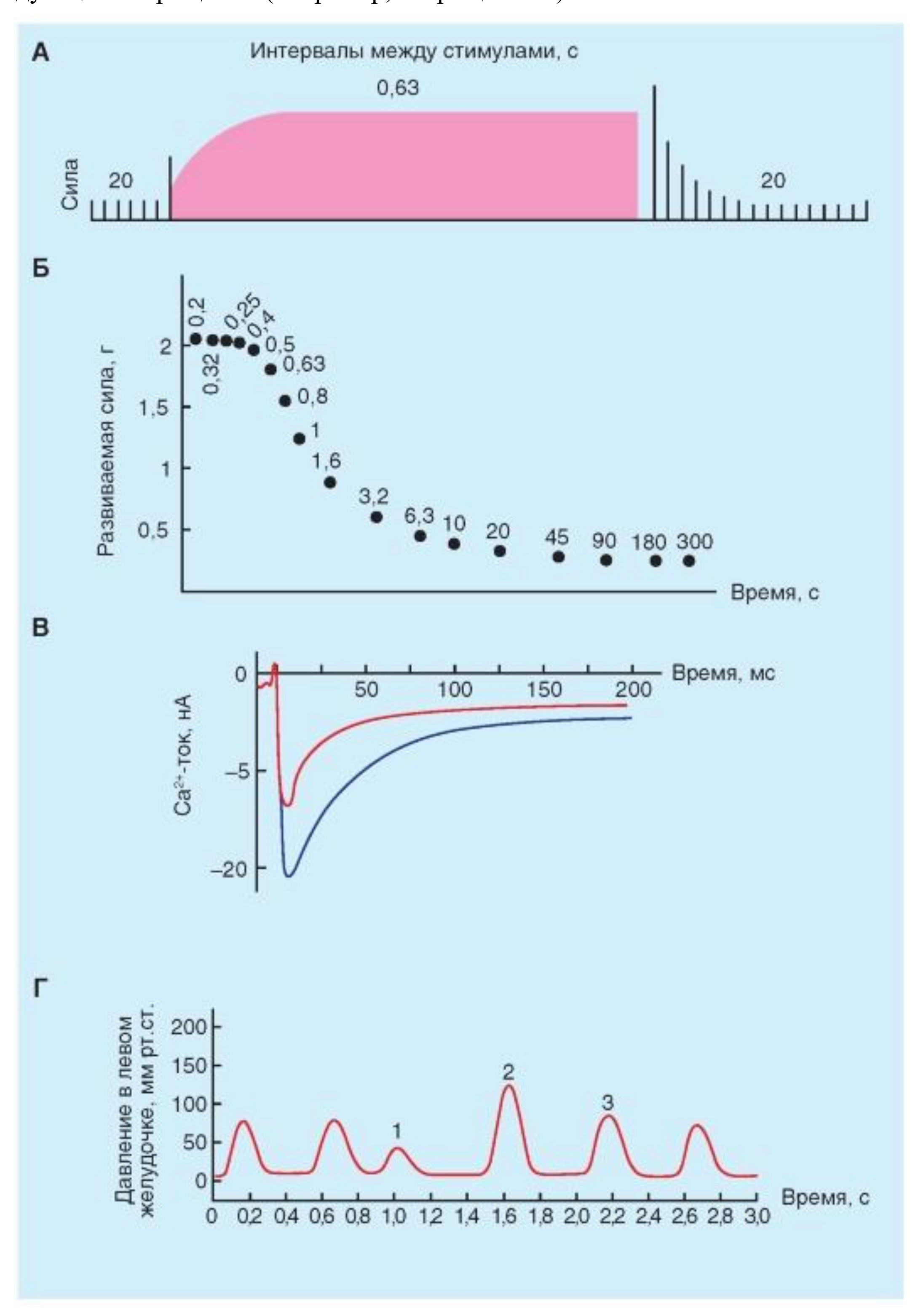
Кратковременное изменение интервалов между сокращениями также сильно влияет на силу сокращений. Когда левый желудочек сокращается раньше времени (рис. 6-47 Г, сокращение 1), такое внеочередное сокращение (экстрасистола) само по себе является слабым, тогда как сокращение (2) (следующее сокращение после экстрасистолы) после компенсаторной паузы является очень сильным. Эта реакция частично зависит от механизма Франка-Старлинга. Неадекватное наполнение желудочка непосредственно перед внеочередным сокращением частично является причиной его слабости. Следовательно, увеличенное наполнение, связанное с компенсаторной паузой, частично объясняет значительную силу постэкстрасистолического сокращения.

Хотя объем левого желудочка оставался постоянным на протяжении всего наблюдения, внеочередное сокращение (1) было слабым, а постэкстрасистолическое сокращение (2) было сильнее обычного. Это усиление сокращения у следующего за экстрасистолой сокращения служит примеромпостэкстрасистолической потенциации и может проявляться на протяжении одного и более последующих сокращений (например, в сокращении 3).

Рис. 6-47. Внутрисердечные механизмы регуляции работы сердца. Ритмо-инотропная зависимость - второй принцип внутриклеточного механизма регуляции работы сердечной мышцы.

А - изменения силы, развиваемой изолированной папиллярной мышцей кошки при изменении интервала между сокращениями с 20 до 0,63 с и затем обратно до 20 с. Б - на графике точки обозначают устойчивые значения силы, развиваемой той же папиллярной мышцей во время указанных интервалов между сокращениями (в секундах). В - ток

кальция, вызванный в кардиомиоците морской свинки во время первой и седьмой деполяризации в последовательной серии деполяризаций. Г - на изоволюмическом препарате левого желудочка сердца собаки внеочередная систола желудочка (сокращение 1) обычно слабая, тогда как постэкстрасистолическое сокращение (сокращение 2) обычно сильное. Увеличившаяся сократимость может уменьшаться на протяжении нескольких последующих сокращений (например, сокращение 3)



Внутрисердечная нервная система

Сердце способно к автоматическому контролю своей деятельности. Автоматический контроль осуществляется как за счет миогенных механизмов (закон Франка-Старлинга и

ритмоинотропная зависимость), так и за счет нейрогенных с участием внутрисердечной нервной системы.

Внутрисердечная нервная система - это совокупность нервных сплетений и ганглиозных клеточных структур, расположенных в тканях сердца. Ганглиозно-синаптические структуры внутрисердечной нервной системы участвуют в процессах саморегуляции сердца как периферический нервный аппарат, в котором происходит замыкание местных внутрисердечных рефлекторных дуг (рис. 6-48 А).

Внутрисердечная нервная система включает афферентные нейроны, дендриты которых образуют рецепторы растяжения на миокардиальных волокнах и коронарных сосудах, вставочные нейроны и эфферентные нейроны. Их аксоны иннервируют кардиомиоциты и коронарные сосуды. Все эти нейроны соединены между собой синаптическими связями.

На изолированных сердцах холоднокровных (М.Г. Удельнов с сотр.) и теплокровных (Г.И. Косицкий с сотр.) животных в 60-х годах XX века было доказано участие внутрисердечной нервной системы в рефлекторной регуляции силы сердечных сокращений, ритма, возбудимости, проводимости, расслаблении миокарда и регуляции тонуса коронарных сосудов. Существенным является факт разнонаправленных рефлекторных реакций при раздражении одних и тех же рецепторов в зависимости от исходного состояния деятельности рабочей камеры. В настоящее время в интрамуральных ганглиях сердца доказано наличие не только холинергических нейронов, но и нервных клеток, выделяющих дофамин, норадреналин и некоторые пептиды. На нейронах, расположенных в ганглиях сердца, обнаружены М-, Н-холинорецепторы и адренорецепторы. Ганглии в основном сгруппированы в предсердиях, меньшее их количество обнаружено в желудочках. На нейроны ВСНС конвергируют волокна парасимпатической, симпатической и интракардиальной нервной системы. Было показано, что экстракардиальные входы внутрисердечных нейронов составляют всего лишь 25%. Чувствительных клеток приблизительно в 5 раз больше, чем двигательных клеток. Путем избирательной блокады, фармакологического анализа было показано, что каждый ганглий иннервирует только определенную структуру сердца и соответственно регулирует какой-то параметр деятельности: ЧСС, проводимость, силу сокращений.

В естественных условиях ВСНС не является автономной, а подчиняется вышележащим регулирующим системам. Однако ее функционирование показывает возможность приспособительных реакций уже на уровне самого органа.

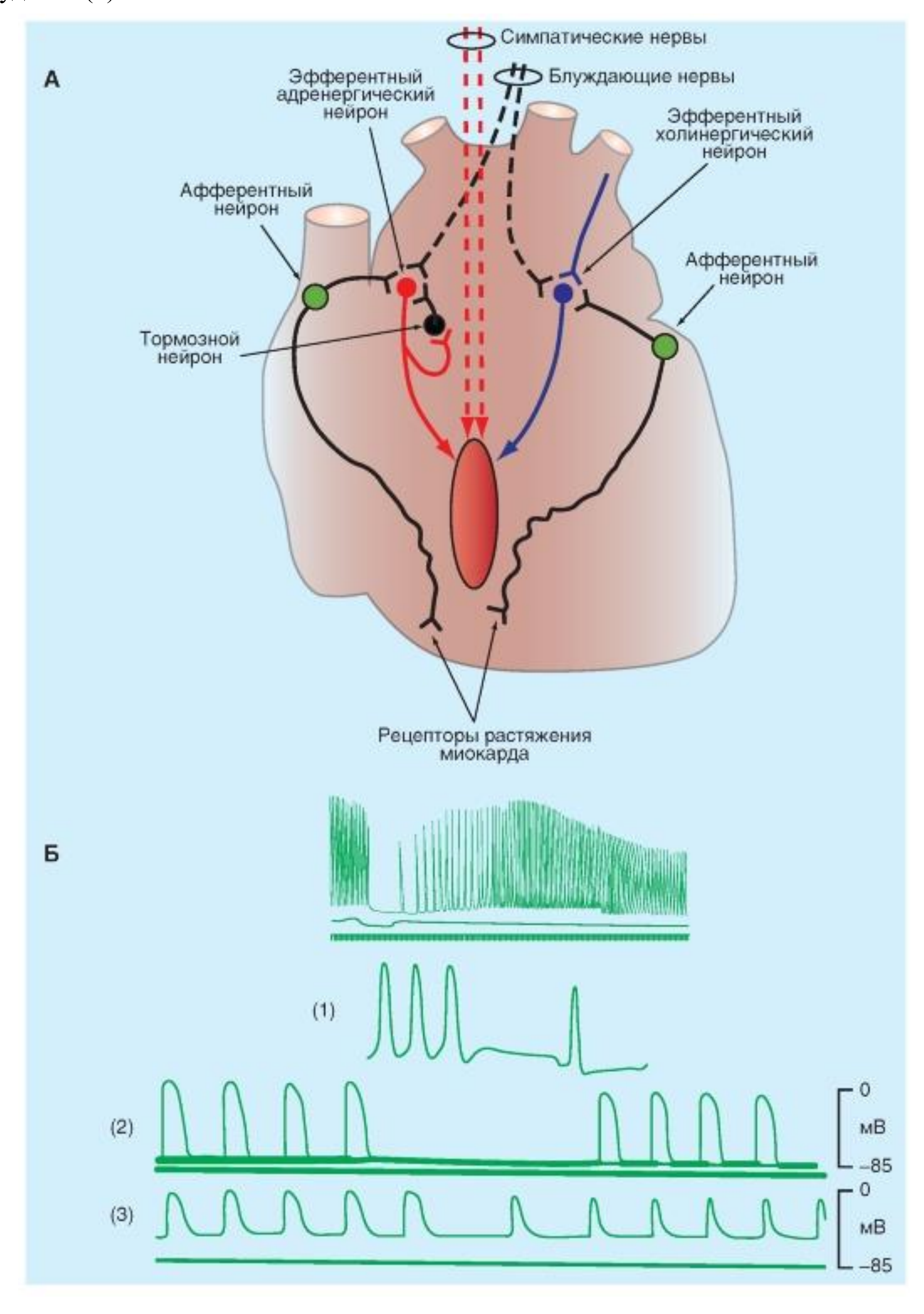
После экстракардиальной денервации (например, при трансплантации сердца) именно внутрисердечные рефлексы совместно с миогенными механизмами обеспечивают приспособление работы сердца к изменяющимся гемодинамическим потребностям организма.

В интактном организме экстракардиальные и внутрисердечные механизмы регуляции функционируют как единый регуляторный аппарат.

Особенностью внутрисердечной нервной системы лягушки является наличие двух внутрисердечных нервных стволов, идущих по межпредсердной перегородке от ганглиозных структур венозного синуса к атриовентрикулярной воронке и к желудочку. В состав этих стволов входят афферентные волокна рецепторов желудочка, постганглионарные нервные волокна симпатической нервной системы, преганглионарные и постганглионарные нервные волокна парасимпатической нервной системы. Афферентные волокна могут направляться в ЦНС или принадлежать ганглиям вегетативной и внутрисердечной нервной системы. В последнем случае возможно замыкание внутрисердечного рефлекса.

Рис. 6-48. Внутрисердечные механизмы регуляции работы сердца. Внутрисердечная нервная система.

А - принципиальная схема организации внутрисердечной нервной системы по Г.И. Косицкому. Б - внутрисердечные рефлекторные эффекты, вызванные стимуляцией центрального конца внутрисердечного нерва межпредсердной перегородки сердца лягушки. Верхняя запись - механограмма сердца: хронотропные и инотропные эффекты. Нижние кривые - изменения потенциалов действия в пейсмейкере (1), предсердии (2) и желудочке (3) соответственно



Влияние ацетилхолина на работу сердца

Показано, что во внутрисердечной нервной системе определенную роль играют холинергические нейроны, поэтому рассмотрим влияние ацетилхолина на сердце. В передаче нервных воздействий со стороны вегетативной нервной системы на эффекторные органы участвуют ацетилхолин (парасимпатическая система).

Для изучения действия ацетилхолина на механическую работу сердца лягушки пользуются препаратом изолированного на канюле Штраубе (рис. 6-49 А, Б). Верхушка сердца через серфин или лигатуру соединяется со штырем механоэлектрического преобразователя.

На рис. 6-49 В показан контрольный период, во время которого записывают работу желудочка сердца при нахождении в нем постоянно сменяемого физиологического раствора. Стрелка показывает момент смены физиологического раствора на раствор, содержащий 10^{-6} г/мл ацетилхолина.

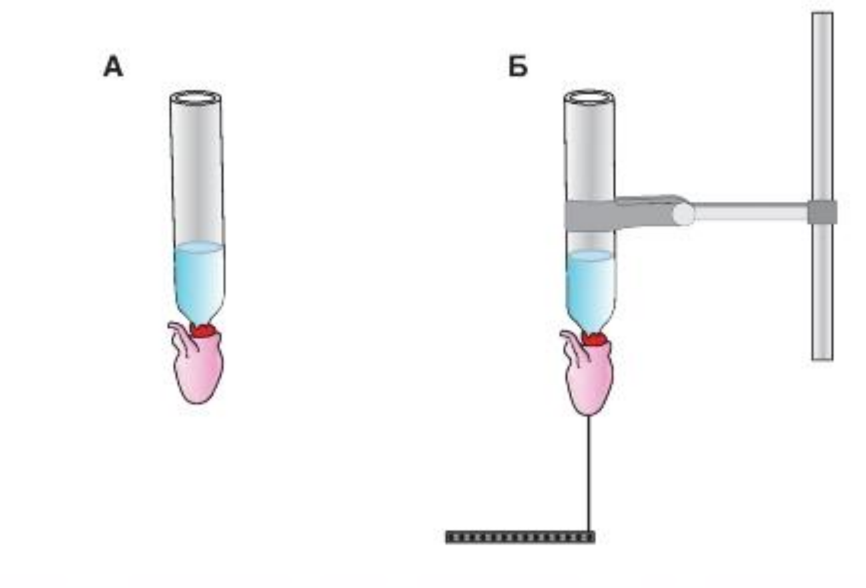
На рис. 6-49 Г показан контрольный период, во время которого записывают работу желудочка сердца при нахождении в нем постоянно сменяемого физиологического раствора. Первая стрелка показывает момент смены физиологического раствора на раствор, содержащий 10^{-7} г/мл ацетилхолина, а вторая стрелка показывает момент смены физиологического раствора на раствор, содержащий 10^{-8} г/мл ацетилхолина,

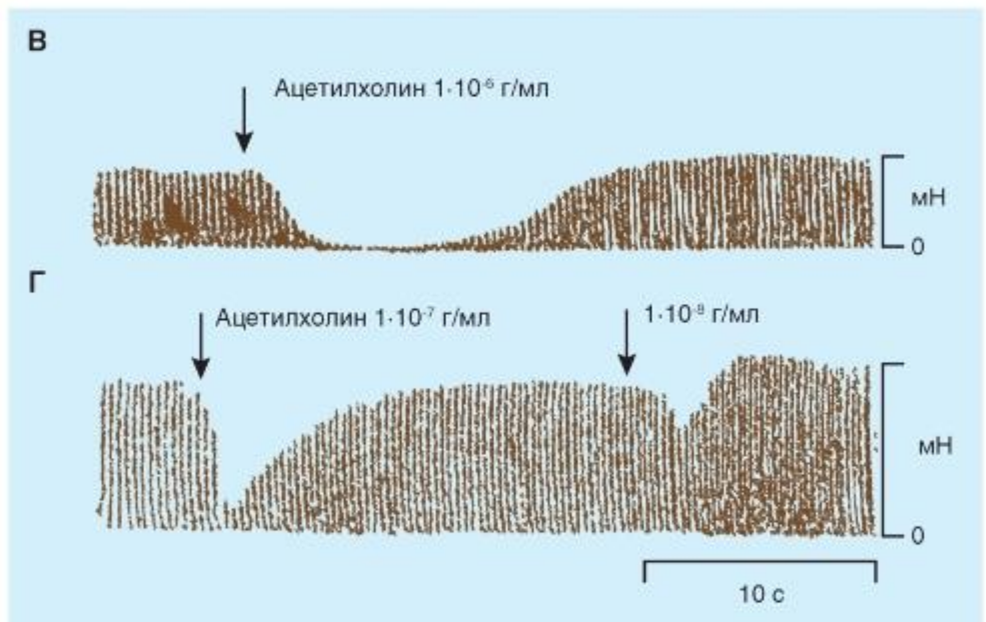
Действие ацетилхолина выражается в снижении амплитуды и частоты сердечных биений. При избытке ацетилхолина может наступить остановка сердца в диастоле. Влияние блуждающего нерва на миокард желудочков осуществляется с помощью, по крайней мере, двух механизмов. Действие одного механизма заключается в том, что ацетилхолин, высвобожденный нервными окончаниями блуждающего нерва, получает возможность взаимодействовать с мускариновыми рецепторами мембраны кардиомиоцитов синусного узла. Это взаимодействие вызывает угнетение аденилатциклазы. Последующее уменьшение внутриклеточной концентрации циклического АМФ приводит к уменьшению Ca^{2+} проводимости клеточной мембраны и, таким образом, приводит к уменьшению сократительной способности миокарда.

Во время действия другого механизма ацетилхолин (ACh), освобождаемый нервными окончаниями блуждающего нерва, может также угнетать освобождение норадреналина соседними окончаниями нервных волокон симпатической нервной системы (см. рис. 6-55). Эксперименты показывают, что стимуляция симпатических нервов сердца вызывает значительное увеличение поступления норадреналина в кровь коронарного синуса. Сопутствующая стимуляция блуждающего нерва снижает это усиленное поступление норадреналина примерно на 30%. Количество норадреналина, который попадает в кровь коронарного синуса, возможно, равно количеству норадреналина, освобождаемого нервными окончаниями симпатической нервной системы. Таким образом, активность блуждающих нервов может уменьшить сократительную способность желудочков частично противодействуя любым стимулирующим эффектам со стороны одновременно активной симпатической нервной системы. Подобным образом нервные волокна симпатической нервной системы высвобождают норадреналин и некоторые нейропептиды, включая нейропептид Y (NPY). Оба вещества, норадреналин и NPY, угнетают высвобождение ацетилхолина из соседних нервных волокон блуждающих нервов (рис. 6-55).

Рис. 6-49. Внутрисердечные механизмы регуляции работы сердца. Внутрисердечная нервная система. Влияние ацетилхолина на работу изолированного сердца.

А - сердце на канюле Штраубе. Б - подсоединенное к механоэлектрическому преобразователю сердце на канюле Штраубе. В - влияние на изолированное на канюле Штраубе сердце лягушки ацетилхолина





Влияние адреналина на деятельность сердца

Для изучения действия адреналина на механическую работу сердца лягушки пользуются препаратом изолированного на канюле Штраубе (рис. 6-50 А, Б). Верхушка сердца через серфин или лигатуру соединяется со штырем механоэлектрического преобразователя.

На рис. 6-50 В показан контрольный период, во время которого записывают работу желудочка сердца при нахождении в нем постоянно сменяемого физиологического раствора. Стрелка показывает момент смены физиологического раствора на раствор, содержащий 10^{-6} г/мл адреналина.

Механизм действия катехоламинов через β-рецепторы

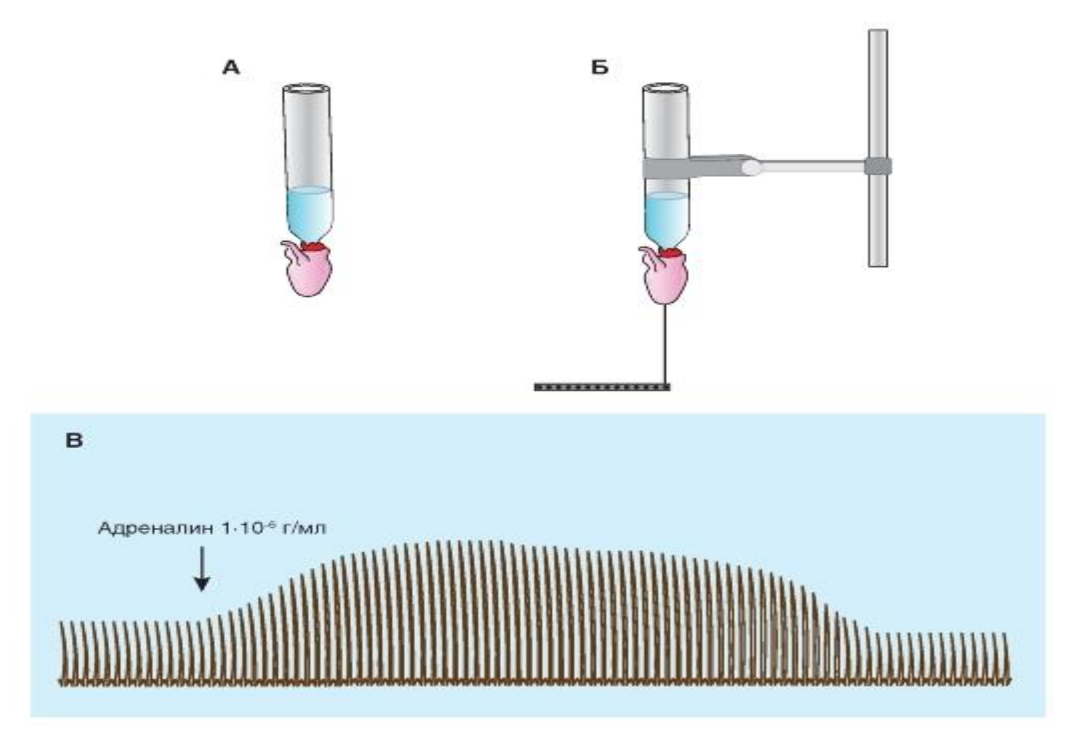
Известно, что КА влияют на аденилатциклазный путь. КА соединяется с рецептором, расположенным на наружной поверхности мембраны. Через G-белки,

которые находятся в ассоциации с ГДФ, на внутренней стороне мембраны G-белок получает способность после обмена ГДФ на ГТФ диссоциировать и активировать аденилатциклазу. Она стимулирует образование цАМФ из АТФ, которая в свою очередь активирует образование протеинкиназ в цитоплазме клетки, которые приводят к фосфорилированию многочисленных внутриклеточных белков, меняющих проницаемость мембраны и активность ферментов. Активация происходит через взаимодействие с β-рецеторами. В результате, адреналин увеличивает сократимость за счет увеличения поступления кальция во время фазы плато. Ионы Ca^{++} в саркомерах взаимодействуют с С-тропонином. Количество образующихся кальций тропониновых комплексов зависит от концентрации Ca^{++}, от количества молекул тропонина и от сродства тропонина к кальцию. Число образовавшихся кальций-тропониновых комплексов определяет активацию миофибрилл и их инотропное состояние, т.е. количество образовавшихся актомиозиновых связей. Одновременно катехоламины приводят к фосфорилированию тропонина и фосфоламбана - белка ретикулума. Фосфорилирование тропонина увеличивает скорость распада кальций-тропонинового комплекса, снижает механическое напряжение, развиваемое сократительными белками, а также увеличивает скорость обратного захвата кальция, тем самым, ускоряя расслабление. Способность сердца к расслаблению влияет на насосную функцию сердца, поскольку степень и скорость диастолического расслабления определяют величину венозного возврата и последующий ударный выброс.

Таким образом суммарный эффект катехоламинов состоит не только в положительном инотропном действии, но и в ускорении расслабления.

Рис. 6-50. Внутрисердечные механизмы регуляции работы сердца. Внутрисердечная нервная система. Влияние адреналина на работу изолированного сердца.

А - сердце на канюле Штраубе. Б - подсоединенное к механоэлектрическому преобразователю сердце на канюле Штраубе. В - влияние на изолированное на канюле Штраубе сердце лягушки ацетилхолина



Влияние отдельных ионов на работу сердца

Наряду с нервной регуляцией деятельности органов существует так называемая гуморальная регуляция. Она осуществляется за счет физиологически активных веществ организма, выделяемых в кровь. К таким веществам относятся гормоны, вырабатываемые железами внутренней секреции, ряд продуктов клеточного метаболизма, некоторые электролиты и др. Нервные и гуморальные влияния тесно связаны и часто осуществляются параллельно.

Важная роль в регуляции состояния сердечной мышцы принадлежит некоторым ионам. Особенно существенно для нормального функционирования сердца содержание в плазме крови и межклеточных пространствах ионов калия, натрия и кальция и правильное их соотношение.

Амплитуда сердечных сокращений зависит и от изменения в окружающей ее среде концентрации иона калия. В мышечной клетке концентрация калия в 40-50 раз выше, чем в межклеточном пространстве. Увеличение калия в наружном растворе приведет к уменьшению градиента концентраций калия внутри и снаружи мышечной клетки и вызовет уменьшение (деполяризацию) ее мембранного потенциала. Это в свою очередь приведет к уменьшению амплитуды и укорочению потенциала действия клетки. В результате в мышечные клетки при их возбуждении проникнет меньшее количество ионов кальция (поскольку потенциал действия укорочен, то и время повышенной ионной проницаемости будет короче). В связи с этим амплитуда сердечных сокращений будет уменьшаться.

Кальций из омывающей клетку межклеточной жидкости входит внутрь мышечного волокна, стимулируя процесс сокращения мышцы: чем больше кальция входит в мышечную клетку при ее возбуждении, тем больше амплитуда мышечного сокращения. Экспериментально показано, что амплитуда сокращений сердца зависит от количества кальция в омывающем его растворе. Удаление кальция из раствора приводит к падению силы сердечных сокращений, увеличение концентрации кальция - к повышению силы сокращений сердечной мышцы. Кроме того, кальций рассматривается как важнейший вторичный мессенджер.

При действии на сердце избыточных количеств ионов калия и кальция наблюдаются нарушения в ритме сердечных сокращений. Это связано с их влиянием на пейсмейкерные структуры. При использовании канюли Штраубе при наличии неповрежденного клапанного аппарата между правым предсердием и желудочком исследуемый раствор не должен попадать в предсердие и венозный синус. И, следовательно, не могут возникать хронотропные эффекты. Однако на практике при отмывании изолированного сердца клапанный аппарат часто повреждается. И как следствие выявляются влияния исследуемого раствора на ритм. При использовании круговой и проточной перфузии возникают как хронотропные, так и инотропные эффекты, т.к. перфузионный раствор проходит через все камеры сердца. В пейсмейкерных структурах ионы калия затягивают время достижения диастолической деполяризацией критического уровня. В результате интервалы между возникающими в пейсмейкере потенциалами действия увеличиваются и ритм сердечных сокращений уменьшается. При действии избытка ионов кальция, наоборот, этот интервал уменьшается и ритм сердечных сокращений увеличивается.

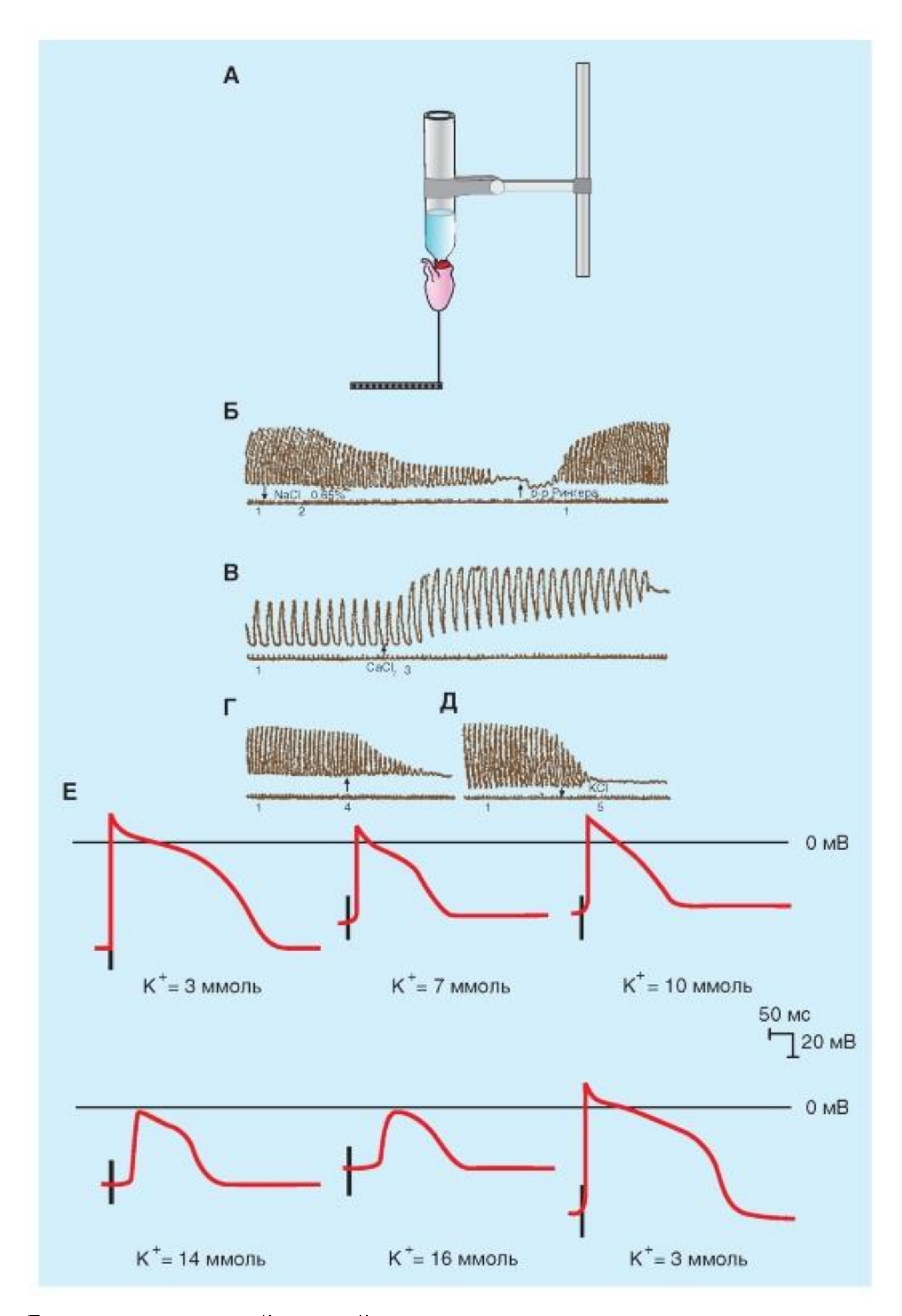
Для изучения действия ионов на механическую работу сердца лягушки пользуются препаратом изолированного сердца на канюле Штраубе (рис. 6-51 А). Верхушка сердца через серфин или лигатуру соединяется со штырем механоэлектрического преобразователя.

На рис. 6-51 Б показан контрольный период, во время которого записывают работу желудочка сердца при нахождении в нем постоянно сменяемого физиологического раствора. Первая стрелка показывает момент смены физиологического раствора на раствор, содержащий 0,65% NaCl, а вторая стрелка - на возврат протока физиологическим

раствором. На рис. 6-51 В показано влияние на механическую активность сердца $CaCl_2$. На рис. 6-51 Е в качестве примера показано влияние разной концентрации ионов K^+ на параметры потенциала действия. Этот вопрос обсуждался ранее.

Рис. 6-51. Ионы как пример гуморальной регуляции сердца.

А - сердце на канюле Штраубе. Б - перфузия изотоничным раствором хлористого натрия (недостаток ионов кальция). В - добавление 1% раствора хлористого кальция. Г - связывание ионов кальция 5% щавелевокислым аммонием. Д - добавление 1% раствора хлористого калия. Е - влияние различных концентраций ионов калия в растворе на параметры потенциала действия кардиомиоцита



Влияние вегетативной нервной системы на деятельность сердца

Внешние регулирующие факторы можно подразделить на нервные и гуморальные. При этом экстракардиальную нервную регуляцию можно разделить на парасимпатическую и симпатическую.

Парасимпатические нервные волокна, иннервирующие сердце, берут начало в продолговатом мозге, в клетках, которые находятся в дорсальном ядре блуждающего нерва *(nucleus dorsalis nervi vagi)* или в двойном ядре *(nucleus ambiguus)* X черепного нерва. У людей эфферентные волокна блуждающего нерва (рис. 6-52) проходят вниз по

шее вблизи общих сонных артерий и затем через средостение и образуют синапсы с постганглионарными клетками. Эти клетки располагаются либо на поверхности эпикарда, либо в толще стенок сердца. Большинство клеток сердечных ганглиев располагаются вблизи синоатриального узла и атриовентрикулярного (AV) узла.

Правый и левый блуждающие нервы распределяются среди разных сердечных структур. Правый блуждающий нерв оказывает влияние преимущественно на синоатриальный узел. Стимуляция этого нерва замедляет возникновение процесса возбуждения синоатриального узла и может даже остановить его на несколько сунд.

Левый блуждающий нерв, главным образом, подавляет атриовентрикулярный узел, вызывая предсердно-желудочковую блокаду различной степени.

Синоатриальный и атриовентрикулярный узлы содержат много холинестеразы фермента, разрушающего нейротрансмиттер ацетилхолин. Ацетилхолин, высвобожденный из окончаний блуждающих нервов быстро гидролизируется. Благодаря быстрому разрушению ацетилхолина воздействия, вызываемые любой стимуляцией блуждающего нерва, очень быстро прекращаются после прекращения стимуляции. Кроме того, влияние блуждающего нерва на деятельность синоатриального или атриовентрикулярного узлов имеет очень короткий латентный период (от 50 до 100 мс), потому что выделяемый ацетилхолин активирует специфические ацетилхолин-регулируемые K^+-каналы в клетках сердца. Эти каналы открываются так быстро потому, что ацетилхолин действует минуя систему вторичных мессенджеров, такую как система аденилатциклазы. Сочетание двух характерных особенностей блуждающих нервов - короткого латентного периода и быстрого угасания ответной реакции - позволяет блуждающим нервам регулировать деятельность синоатриального и атриовентрикулярного узлов при каждом сокращении сердца.

В области синоатриального узла влияние парасимпатической нервной системы обычно превосходит влияние симпатической нервной системы.

Симпатические нервы, иннервирующие сердце, берут начало в пяти или шести верхних грудных и одном или двух нижних шейных ганглиях симпатической цепочки. В средостении постганглионарные волокна симпатических нервов и преганглионарные волокна парасимпатических нервов соединяются вместе, образуя сложное нервное сплетение смешанных эфферентных нервов, идущих к сердцу.

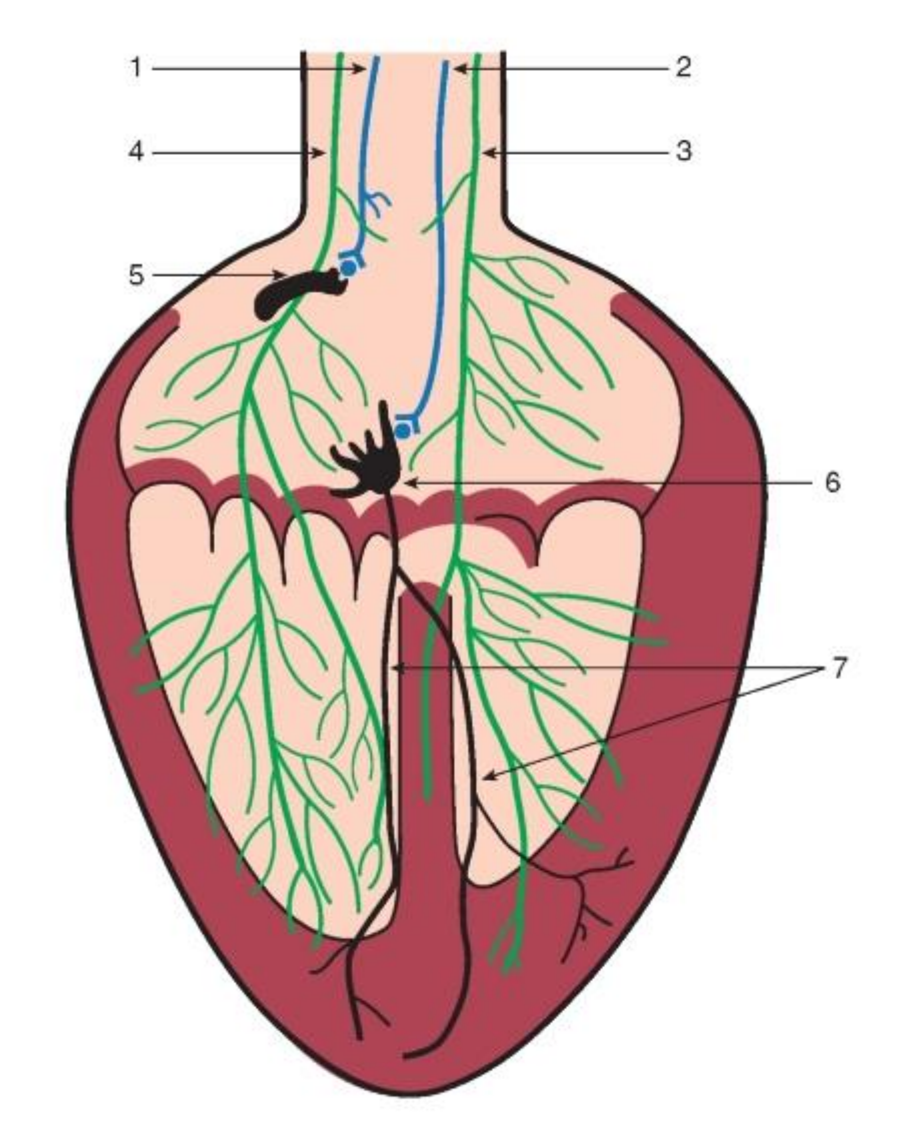
Постганглионарные сердечные волокна симпатических нервов этого сплетения достигают основания сердца в составе адвентиции крупных сосудов. Дойдя до основания сердца, эти волокна распределяются по различным камерам сердца, образуя обширное нервное сплетение эпикарда. Затем они проходят сквозь миокард, обычно вдоль коронарных сосудов.

Как и блуждающие нервы, правые и левые симпатические нервы распределены по разным зонам сердца. У собак, например, нервные волокна на левой стороне сердца оказывают более выраженное влияние на сократительную способность миокарда, чем волокна на правой стороне сердца, тогда как на частоту сердечных сокращений нервные волокна на левой стороне сердца влияют гораздо меньше, чем нервные волокна на правой стороне. Воздействие, вызываемое стимуляцией симпатических нервов, после прекращения этой стимуляции ослабевает постепенно. Начало ответной реакции сердца на стимуляцию нервных волокон симпатической НС протекает медленно по двум основным причинам. Во-первых, норадреналин, судя по всему, вырабатывается нервными окончаниями сердечных нервных волокон симпатической НС довольно медленно. Во-вторых, норадреналин, выделенный из нервных окончаний, влияет на сердце, главным образом, через относительно медленную систему вторичных мессенджеров, в основном, через систему аденилатциклазы. Таким образом, влияние симпатической нервной системы

изменяет частоту сердечных сокращений и проведение возбуждения по атриовентрикулярному узлу гораздо медленнее, по сравнению с влиянием блуждающего нерва.

Рис. 6-52. Симпатическая и парасимпатическая иннервация сердца.

1 - правый блуждающий нерв, 2 - левый блуждающий нерв, 3 - левый симпатический нерв, 4 - правый симпатический нерв, 5 - синусный узел, 6 - атриовентрикулярный узел, 7 - ножки пучка Гиса



Влияние раздражения блуждающего нерва на автоматию и инотропную функцию миокарда

Блуждающие нервы вызывают угнетение сердечного пейсмейкера (водителя ритма сердца), сокращения миокарда предсердий и атриовентрикулярного проведения. Блуждающие нервы также оказывают угнетающее влияние на миокард желудочков, но в желудочках эти эффекты менее выражены, чем в предсердиях. На изоволюмическом препарате левого желудочка стимуляция блуждающего нерва снижает максимальное давление в левом желудочке, максимальную скорость повышения давления (dP/dt) и максимальную скорость снижения давления во

время диастолы. У препаратов сердца, перекачивающих кровь, при стимуляции блуждающего нерва кривые желудочковой функции смещают вправо.

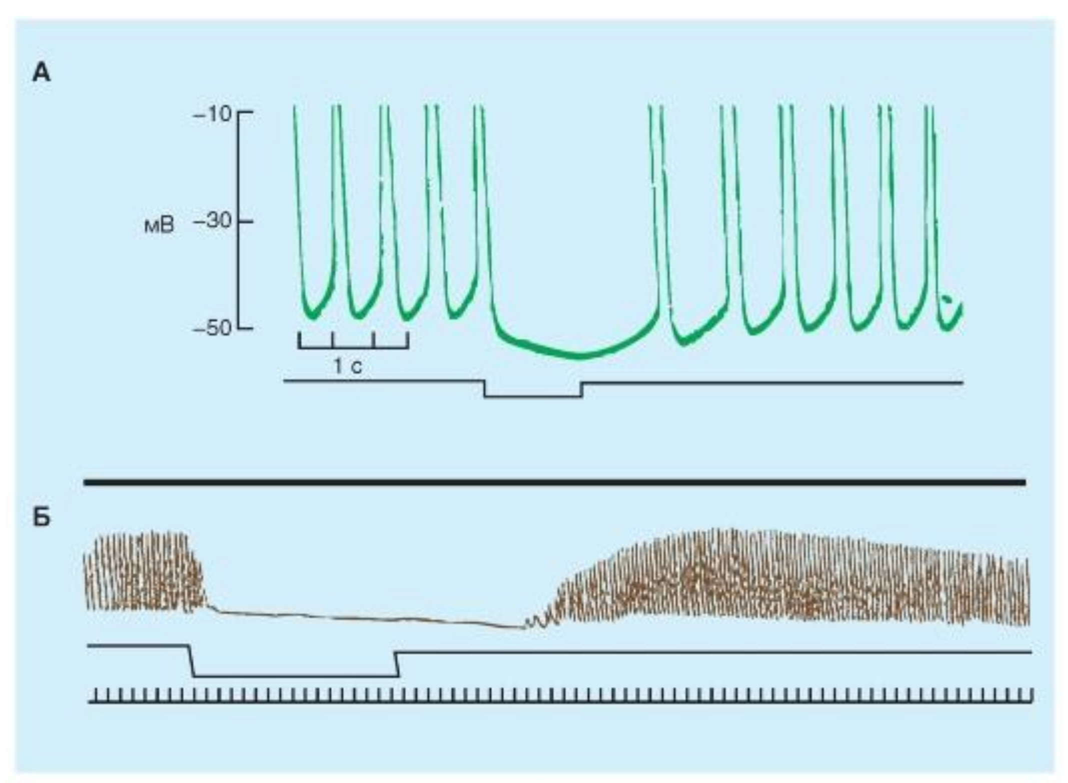
Влияние блуждающего нерва на миокард желудочков осуществляется с помощью, по крайней мере, двух механизмов. Действие одного механизма заключается в том, что ацетилхолин (ACh), высвобожденный нервными окончаниями блуждающего нерва, получает возможность взаимодействовать с мускариновыми рецепторами (М) мембраны кардиомиоцитов. Это взаимодействие вызывает угнетение аденилатциклазы. Последующее уменьшение внутриклеточной концентрации циклического АМФ приводит к уменьшению Ca^{2+} проводимости клеточной мембраны и, таким образом, приводит к уменьшению сократительной способности миокарда.

Во время действия другого механизма ацетилхолин, освобождаемый нервными окончаниями блуждающего нерва, может также угнетать освобождение норадреналина соседними окончаниями нервных волокон симпатической нервной системы.

На рис. 6-53 А показано влияние раздражения блуждающего нерва на мембранный потенциал клеток водителя ритма. Отчетливо видна гиперполяризация мембранного потенциала и подавление автоматии. На рис. 6-53 Б зарегистрировано влияние раздражения блуждающего нерва на сердце лягушки.

Рис. 6-53. Внесердечная регуляция работы сердца - влияние парасимпатической нервной системы.

А - электрическая активность кардиомиоцитов. Б - механическая деятельность сердца



Влияние раздражения симпатических нервов на деятельность сердца

Влияние симпатической нервной системы

Деятельность симпатической нервной системы увеличивает сократительную способность предсердий и желудочков. Влияние возросшей активности нервных волокон симпатической нервной системы на миокард желудочков асимметрично. Сердечные нервные волокна симпатической нервной системы, расположенные в левой части тела, на

сокращение желудочков оказывают обычно гораздо большее влияние, чем нервные волокна симпатической нервной системы, расположенные в правой части тела.

Влияние симпатической нервной системы усиливает деятельность сердечной мышцы с помощью активации Ca^{2+}-каналов, расположенных в мембранах кардиомиоцитов. Норэпинефрин, освобождаемый нервными окончаниями, или катехоламины, находящиеся в циркулирующей крови, взаимодействуют с бета-адренергическими рецепторами мембран клеток сердца. Это взаимодействие активирует аденилатциклазу, которая вызывает увеличение внутриклеточной концентрации циклического АМФ. В результате происходит активация протеинкиназы, что вызывает фосфорилирование различных белков в кардиомиоцитах. Фосфорилирование особых белков сарколеммы активирует Ca^{2+}-каналы мембраны кардиомиоцитов.

Активация Ca^{2+}-каналов увеличивает вход Ca^{2+} во время фазы плато потенциала действия, и большее количество Ca^{2+} освобождается из саркоплазматического ретикулума в ответ на каждое возбуждение сердца. Сила сердечных сокращений, таким образом, увеличивается.

Общий эффект от увеличения влияния на сердце симпатической нервной системы у интактных животных лучше всего виден на примере сразу нескольких кривых желудочковой функции. Когда проводят электростимуляцию левого звездчатого ганглия с нарастающей частотой, кривые желудочковой функции выраженно сдвигаются влево. Эти изменения параллельны изменениям, происходящим при введении норэпинефрина. Таким образом, при любом заданном значении конечно-диастолического давления в левом желудочке этот желудочек способен выполнять больше работы при увеличении активности симпатической нервной системы.

Принцип Фика схематически изображен на рис. 6-56. Количество (q_1) кислорода, доставленного в легкие, равно концентрации O_2 в крови легочной артерии ($[O_2]_{pa}$), умноженной на кровоток в легочной артерии (Q), который равен сердечному выбросу, т.е.:

$$q_1 = Q\,[O_2]_{pa}. \qquad (1)$$

Обозначим количество O_2, полученное легочными капиллярами из альвеол, как q_2. При равновесии, q_2 равнопотреблению O_2 организмом. Количество O_2, которое выводится по легочным венам (обозначим его q_3), равно концентрации кислорода в крови легочной вены, $[O_2]_{pv}$, умноженной на общий кровоток в легочной вене, который фактически равен кровотоку в легочной артерии, Q, т.е:

$$q_3 = Q[O_2]_{pv}. \qquad (2)$$

Согласно закону сохранения массы,

$$q_1 + q_2 = q_3. \qquad (3)$$

Поэтому

$$Q[O_2]_{pa} + q_2 = Q[O_2]_{pv}. \qquad (4)$$

Вычисление объема сердечного выброса:

$$Q = q_2/([O_2]_{pv} - [O_2]_{pa}). \qquad (5)$$

Уравнение (5) является формулировкой принципа Фика.

Для клинического определения объема сердечного выброса необходимы три значения:

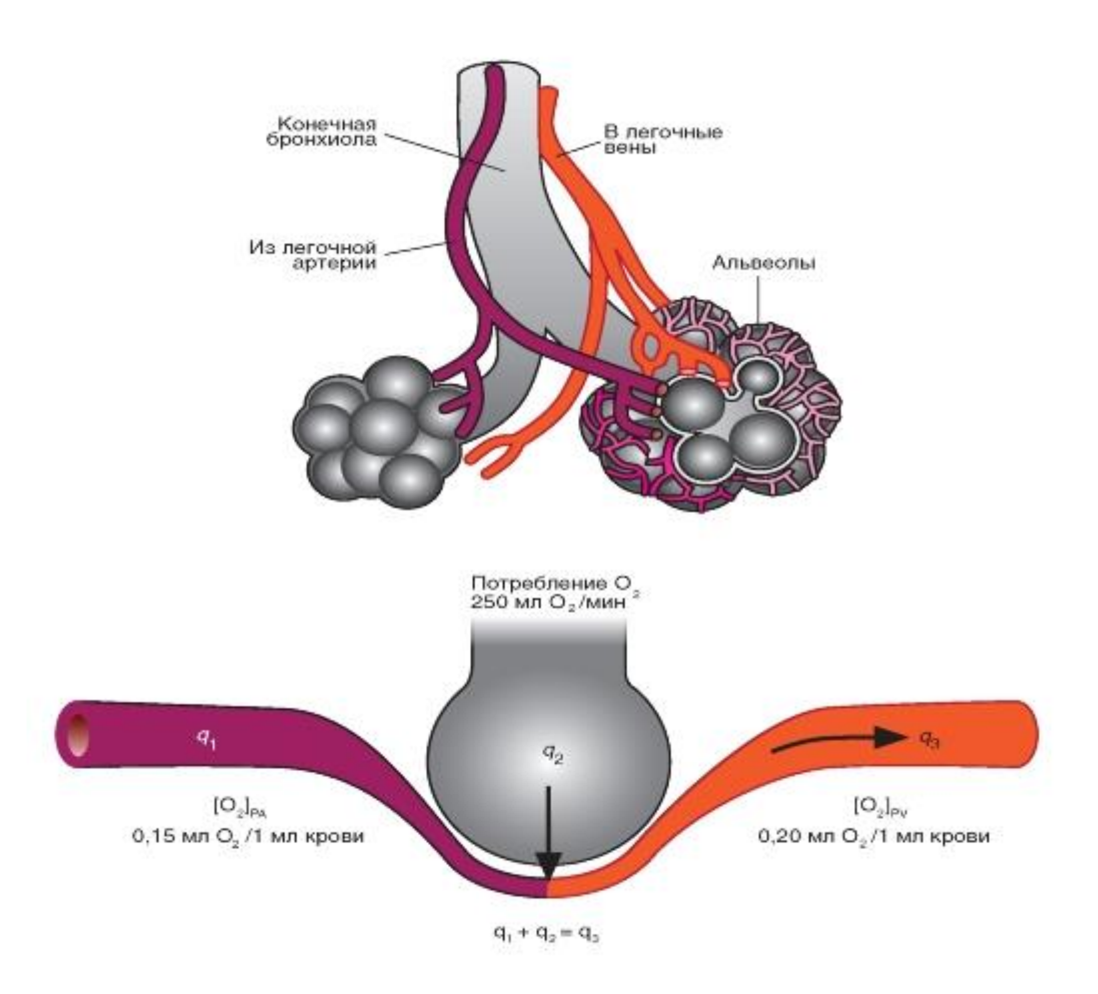
(1) объем потребления кислорода организмом,

(2) концентрация кислорода в крови легочной вены ($[O_2]_{pv}$) и (3) концентрация кислорода в крови легочной артерии ($[O_2]_{pa}$). Потребление кислорода рассчитывается на основе измерений объема выдыхаемого воздуха и содержания в нем кислорода через определенный промежуток времени. Так как концентрация кислорода в периферической артериальной крови в значительной мере идентична концентрации кислорода в легочных венах, $[O_2]_{pv}$ определяется в пробе периферической артериальной крови, взятой иглой для пункций. Кровь легочной артерии, $[O_2]_{pa}$, фактически представляет собой смешанную венозную кровь. Образцы для анализа кислорода берутся из легочной артерии или из правого желудочка через катетер. Раньше для этого использовался относительно жесткий катетер, который надо было вводить в легочную артерию под рентгеновским контролем. Сегодня очень гибкий катетер с маленьким баллончиком возле наконечника может быть введен в периферическую вену. Когда трубка введена, кровоток переносит ее к сердцу. Следуя изменениям давления, врач может ввести наконечник катетера в легочную артерию без помощи рентгеноскопии.

Пример расчета объема сердечного выброса здорового взрослого человека, находящегося в состоянии покоя, показан на рис. 6-56. При потреблении кислорода 250 мл/мин, содержании кислорода в артериальной крови 0,20 мл O_2 на 1 мл крови и содержании кислорода в смешанной венозной крови 0,15 мл O_2 на 1 мл крови объем сердечного выброса равен 250/(0,20-0,15) = 5000 мл/мин.

Принцип Фика также используется для оценки потребления кислорода органами, когда есть возможность для определения кровотока и содержания кислорода в артериальной и венозной крови. Алгебраическая подстановка показывает, что потребление кислорода равно кровотоку, умноженному на разницу между концентрациями O_2 в артериальной и венозной крови. Например, если кровоток через одну почку составляет 700 мл/мин, содержание кислорода в артериальной крови равно 0,20 мл O_2/1 мл крови, а содержание кислорода в крови почечной вены равно 0,18 мл O_2/1 мл крови, скорость потребления кислорода этой почкой должна быть 700 ? (0,2-0,18) = 14 мл O_2/мин.

Рис. 6-56. Схема, иллюстрирующая принцип Фика для измерения сердечного выброса. Изменение цвета от легочной артерии к легочной вене показывает изменение цвета крови, так как венозная кровь становится полностью оксигенированной (насыщенной кислородом)



Фазовый анализ сердечного цикла

Систола желудочков начинается после окончания систолы предсердий. Волна сокращения, постепенно распространяясь по миокарду, не сразу охватывает все кардиомиоциты ткани желудочков. Часть их сокращается, вследствие чего другая их часть, еще не сократившаяся, растягивается. Этот период систолы желудочков, когда происходит распространение волны возбуждения по миокарду, называют *фазой асинхронного сокращения.* Он продолжается 0,05 с. Поскольку часть клеток сократилась, то другие, несократившиеся клетки, должны растянуться, так как кровь в желудочках, подобно всякой жидкости, практически несжимаема (в качестве примечания необходимо напомнить, что в каждую фазу асинхронного сокращения в сердце начинаются проблемы, связанные с механоэлектрической обратной связью). Форма желудочков изменяется, однако давление в них не меняется.

Далее следует фаза *изометрического сокращения* (напомним, что изометрическим называют такое сокращение мышцы, при котором мышечные волокна развивают напряжение, но не укорачиваются), имеющая следующую феноменологию. Эта фаза развивается при закрытых клапанах. После того как все мышечные волокна желудочков охвачены сокращением, давление крови в полости желудочков начинает увеличиваться, что вызывает закрытие атриовентрикулярных клапанов. Полулунные клапаны в это время также закрыты, потому что давление в желудочках пока еще ниже, чем в аорте и легочной артерии. Поэтому в течение короткого времени - 0,03 с - мышца желудочков напрягается, но их объем не меняется (так как кровь в желудочках, подобно всякой жидкости, практически несжимаема) до тех пор, пока давление в желудочке не превысит давления в аорте и легочной артерии и пока под влиянием напора крови не откроются полулунные клапаны. По другой терминологии время между началом сокращения желудочков и открытием полулунных клапанов (когда желудочковое давление резко повышается)

называется *изоволюмическим сокращением*(«изоволюмический» буквально означает «того же объема»). Данный термин также является подходящим, так как желудочковый объем остается неизменным в течение этого короткого периода. На рис. 6-57 показано, что начало сокращения желудочков совпадает с пиком зубца R на ЭКГ и с начальной вибрацией первого сердечного тона. Это можно видеть на кривой желудочкового давления как начало подъема внутрижелудочкового давления после сокращения предсердия.

Фазы асинхронного и изометрического сокращений вместе называют *периодом напряжения желудочков.*Когда в результате изометрического сокращения давление в желудочках становится выше, чем давление в аорте и легочной артерии, клапаны аорты и легочной артерии открываются и наступает *период изгнания крови*из желудочков, и кровь поступает из желудочков в аорту и легочную артерию.

Период изгнания (выброса) крови начинается с открытия полулунных клапанов, свидетельствует о начале фазы желудочкового выброса, которую можно подразделить на раннюю, более короткую - *фазу быстрого изгнания*и на позднюю, более длительную *фазу медленного изгнания.* Фаза быстрого изгнания отличается от фазы медленного изгнания тремя факторами: (1) резким повышением внутрижелудочкового и аортального давлений, которое завершается на высшей точке желудочкового и аортального давления, (2) более резким уменьшением объема желудочков и (3) более сильным аортальным кровотоком (рис. 6-57). Резкий спад кривой давления в левом предсердии в начале выброса происходит из-за опущения основания сердца и растягивания предсердий. Во время фазы медленного изгнания отток крови из аорты на периферию превышает выброс из желудочка, и поэтому аортальное давление понижается. На протяжении систолы желудочков кровь, поступающая по венам в предсердия, вызывает повышение давления в предсердиях.

Показатель состояния сократительной способности миокарда можно вычислить по скорости кровотока в восходящей части аорты во время сердечного цикла (начальный наклон кривой аортального кровотока) (рис. 6-57). Фракция выброса, которая представляет собой отношение объема крови, выбрасываемой из левого желудочка за 1 удар (объем систолического выброса) к объему крови в левом желудочке в конце диастолы (конечный диастолический объем), широко применяется клинике в качестве индекса сократительной способности.

Полулунные клапаны расположены между правым желудочком и легочной артерией и между левым желудочком и аортой. Они представлены тремя чашеобразными створками. В конце фазы медленного изгнания систолы желудочков кровоток быстро меняет направление в сторону желудочков (показан как негативный поток на кривой фазового аортального кровотока на рис. 6-57).

Вслед за фазой изгнания наступает диастола желудочков. Они начинают расслабляться, поэтому давление в аорте становиться выше, чем в желудочке, и полулунные клапаны захлопываются. Время от начала расслабления желудочков до закрытия полулунных клапанов названо *протодиастолическим периодом,* который длится 0,04 с. Затем в течение некоторого времени (около 0,08 с) желудочки продолжают расслабляться при закрытых и атриовентрикулярных, и полулунных клапанах, пока давление в желудочках не упадет ниже, чем в предсердиях, уже наполненных к этому времени кровью. Этот период диастолы обозначают как *период изометрического расслабления.* Его длительность в среднем 0,08 с. Вслед за этим створчатые клапаны открываются, и кровь из предсердий начинает наполнять желудочки.

Далее следует *период наполнения желудочков* кровью. Поступление крови в желудочки идет вначале быстро, так как давление в них после их расслабления падает до 0 - *фаза быстрого наполнения,* длящаяся 0,08 с. По мере наполнения желудочков

давление в них немного увеличивается и наполнение замедляется - *фаза медленного наполнения,* продолжающаяся 0,17 с. В конце диастолы желудочков происходит систола предсердий длительностью 0,1 с - *которая носит название пресистола желудочков.*

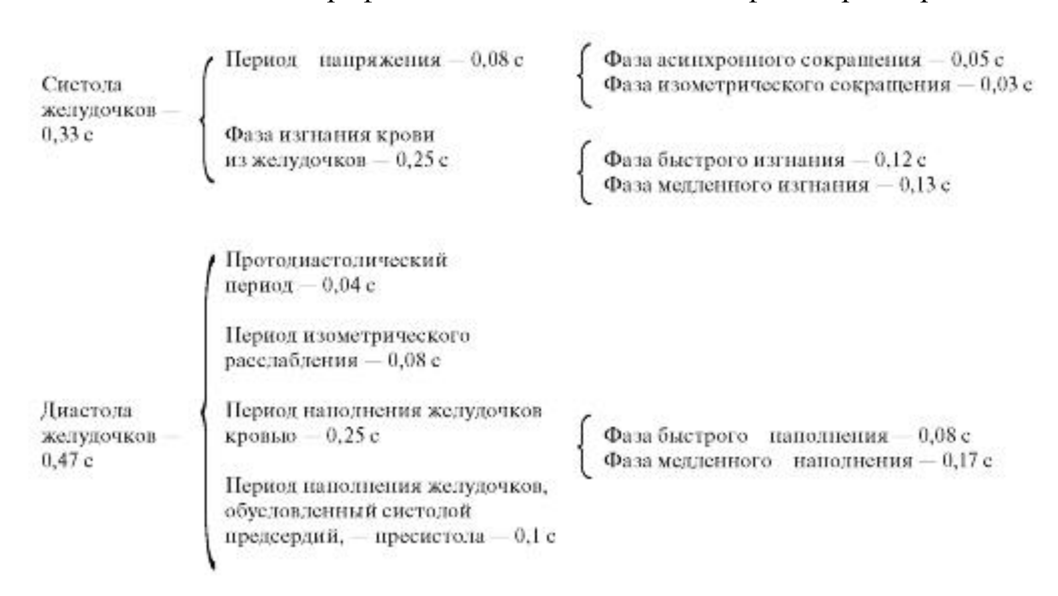
Рассмотрим *фазу быстрого наполнения.* Главная часть наполнения желудочка происходит сразу после открытия AV-клапанов. В этот момент кровь, возвратившаяся в предсердия во время предшествующей желудочковой систолы, стремительно поступает в расслабленные желудочки. Этот этап наполнения желудочков называется фазой быстрого наполнения. На рис. 6-57 начало фазы быстрого наполнения обозначено падением давления в левом желудочке ниже давления в левом предсердии. Это изменение направления давления вызывает открытие митрального клапана. Быстрое поступление крови из предсердий в расслабленные желудочки вызывает понижение давления в предсердиях и желудочках и резкое увеличение объема желудочков.

Рассмотрим *фазу медленного наполнения.* За фазой быстрого наполнения следует фаза, называемая фазой медленного наполнения. При фазе медленного наполнения кровь, возвращающаяся с периферии, поступает в правый желудочек, а кровь из легких поступает в левый желудочек. Это небольшое, медленное дополнение к желудочковому наполнению проявляется постепенным ростом предсердного, желудочкового и венозного давления и увеличением объема желудочков (рис. 6-57).

Во время диастолы желудочков давление крови в аорте и легочной артерии постепенно снижается по мере оттока из них крови и к концу диастолы оно равно в аорте 65-75 мм рт.ст., а в легочной артерии - 5-10 мм рт.ст. Так как это *конечно-диастолическое давление* выше давления в желудочках, то полулунные клапаны остаются закрытыми до тех пор, пока давление в желудочках при их сокращении не превысит уровня давления в крупных артериальных стволах.

Последовательность отдельных фаз цикла деятельности желудочков может быть представлена следующим образом:

Обычно сердце производит четыре тона, но, как правило, через стетоскоп прослушиваются только два из них. При электронном усилении можно обнаружить и менее интенсивные тоны и графически записать их в виде фонокардиограммы.



Этот способ записи слабых сердечных тонов помогает установить точное время возникновения тонов сердца по отношению к другим процессам сердечного цикла. Первый сердечный тон начинается в начале систолы желудочков (рис. 6-57) и состоит из

нескольких серий вибраций, представляющих смешанные низкочастотные колебания, которые не связаны между собой (шум). Это самый громкий и самый длительный из сердечных тонов, имеющий нарастающе-затухающий характер; лучше всего он прослушивается в районе верхушки сердца. Тоны трехстворчатого клапана лучше всего прослушиваются в пятом межреберье слева от грудины; тоны митрального клапана лучше всего слышны в пятом межреберье у верхушки сердца.

Второй сердечный тон, который появляется при резком закрытии полулунных клапанов (рис. 6-57), состоит из колебаний более высокой частоты (с большей высотой звука), имеет более короткую продолжительность и меньшую интенсивность и более «щелкающий» характер, чем первый сердечный тон. Закрытие полулунного клапана вызывает осцилляции крови в сосуде и приводит к напряжению *(tension)* стенок сосуда вследствие растяжения и отдаче *(recoil)* закрытого клапана. Часть второго сердечного тона, производимая закрытием легочного клапана, лучше всего прослушивается во втором межреберном промежутке слева от грудины, тогда как звук, производимый закрытием аортального клапана, лучше всего слышен в том же самом межреберном промежутке, только справа от грудины. Причиной, по которой полулунные клапаны закрываются быстрее, чем обычно, может быть повышение давления в легочной артерии или аорте (например, при легочной или системной гипертензии). При этом увеличивается громкость второго сердечного тона. Звук аортального клапана обычно громче, чем легочного, но в случаях легочной гипертензии наблюдается обратное соотношение.

Четвертый, или предсердный сердечный тон состоит из нескольких низкочастотных колебаний. Этот тон иногда прослушивается у здоровых людей. Данный тон производится пульсацией крови и пульсовыми колебаниями стенок камер, вызванными сокращением предсердий (рис. 6-57).

На рис. 6-57 показана запись кривой венозного пульса, снятого на яремной вене. Зубец *С* этой кривой появляется следствием влияния пульсации общей сонной артерии на примыкающую яремную вену и, в какой-то мере, из-за быстрого закрытия трехстворчатого клапана в начале систолы желудочка. Обратите внимание, что, за исключением зубца *С,* кривая венозного пульса точно следует за кривой давления в предсердиях. Кровь быстро движется через аорту и ее артериальные ветви. По мере приближения к периферии эти ветви суживаются, их стенки становятся тоньше. Также меняются и гистологические характеристики тканей стенок сосудов. Аорта является преимущественно эластической структурой, тогда как стенки периферических артерий содержат больше мышечной ткани, а в стенках артериол мышечный слой преобладает (рис. 6-58 А). В крупных артериях сопротивление, производимое трением, относительно невелико, и давление в них лишь в незначительной степени ниже, чем в аорте. Малые артерии, с другой стороны, оказывают движению крови умеренное сопротивление. Максимальное сопротивление кровоток встречает в артериолах, которые И.М. Сеченов назвал «кранами» сосудистой системы. Таким образом, наибольшее падение давления происходит в окончаниях малых артерий и в артериолах (рис. 6-58 Б). Изменение силы сокращений круговых мышц этих малых сосудов позволяет регулировать приток крови к тканям и помогает контролировать артериальное кровяное давление. Возвращаясь из капилляров к сердцу, кровь проходит через венулы, затем через вены все большего размера. Давление внутри этих сосудов постоянно уменьшается, пока кровь не достигнет правого предсердия (рис. 6-58 Б). Ближе к сердцу количество вен уменьшается, меняются толщина и строение стенок вен (рис. 6-58 А), уменьшается общая площадь поперечного сечения венозного русла, а скорость движения кровиувеличивается. Скорость кровотока фактически обратно пропорциональна площади поперечного сечения сосудов на любом участке сосудистой сети.

Данные на примере собаки показывают, что число сосудов от аорты до капилляров возрастает примерно в 3 биллиона раз, а общая площадь поперечного сечения сосудов

увеличивается примерно в 500 раз. Большая часть крови, содержащейся в сосудах большого круга кровообращения, находится в венах и венулах (75%); лишь 7% от общего объема крови находится в капиллярах, и 15% общего объема крови содержится в аорте, артериях и артериолах 3%. Напротив, кровь, содержащаяся в малом, легочном круге кровообращения, почти поровну делится между артериальными, капиллярными и венозными сосудами. Помимо понижения давления, в артериолах происходит изменение характера движения крови с пульсирующего на равномерный (рис. 6-58 В). Пульсация артериального кровотока, вызванная прерывистым выбросом крови из сердца, полностью сглаживается на капиллярном уровне за счет сочетания двух факторов: растяжимости крупных артерий и сопротивления, производимого трением, в малых артериях и артериолах.

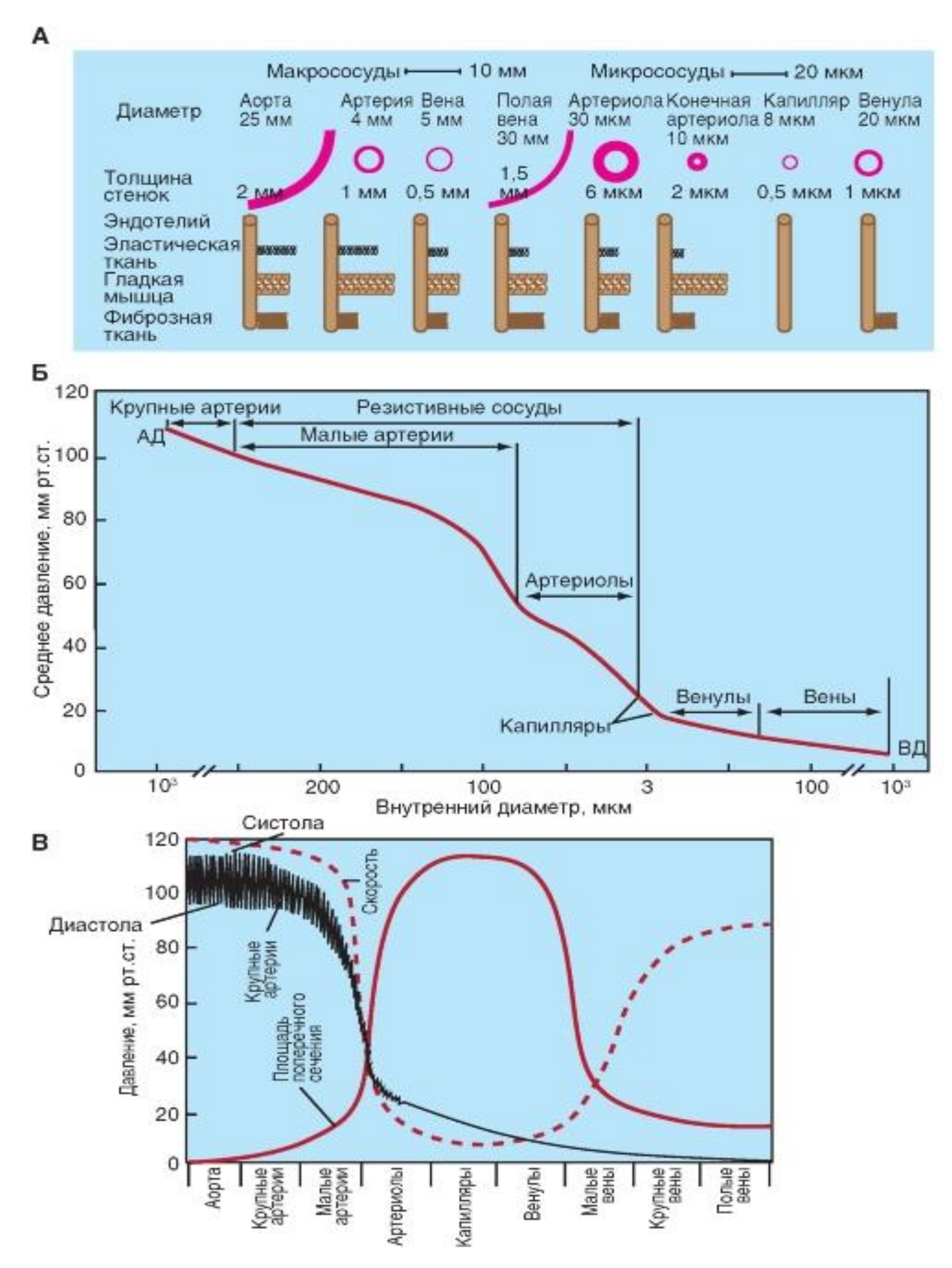


Рис. 6-58. Часть I. Общие представления о сосудах и давлении крови в них.

А - внутренний диаметр, толщина стенок и соответствующее количество основных компонентов стенок различных кровеносных сосудов, формирующих систему

кровообращения. Поперечные разрезы сосудов не изображены на данной шкале из-за огромной разницы в размерах сосудов - от аорты и полых вен до капилляра. Б - падение давления при движении крови по сосудистой системе: АД - среднее артериальное давление, ВД - венозное давление. В - изменение давления в разных отделах сосудистой системы

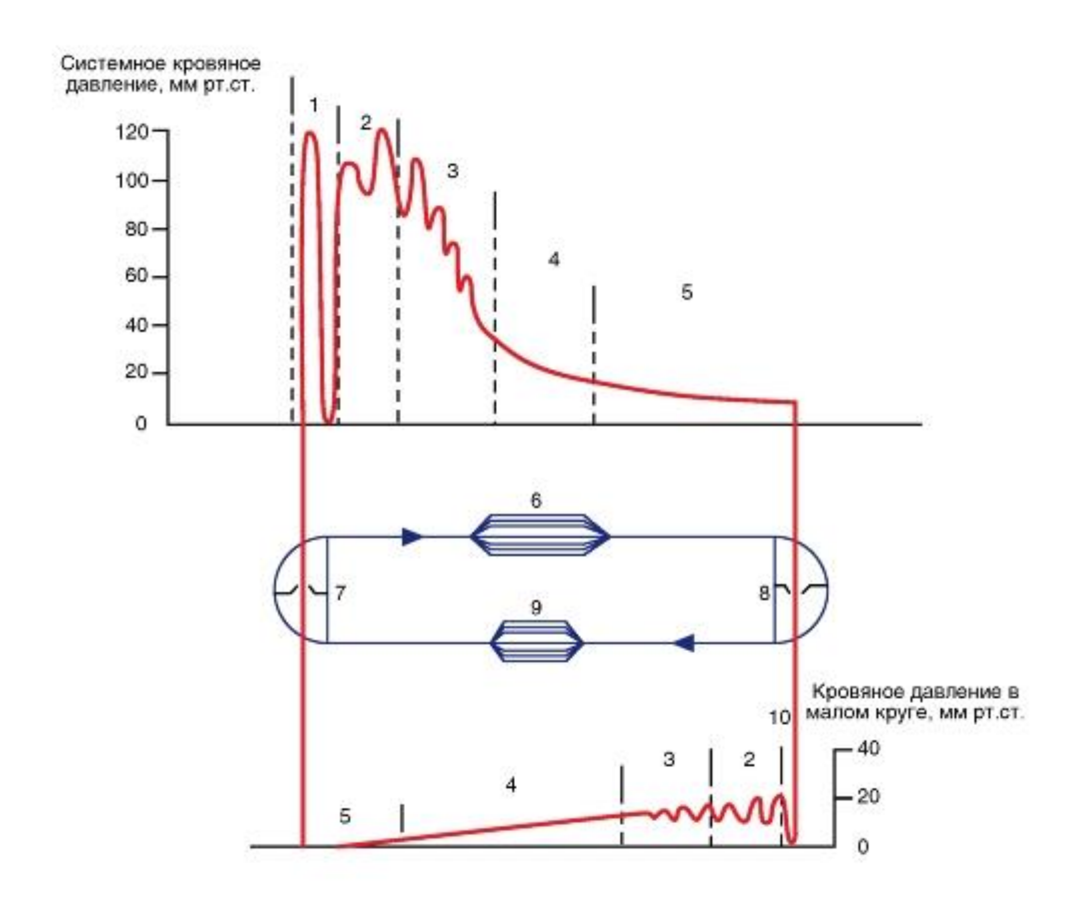


Рис. 6-58. Часть II. Общие представления о сосудах и давлении крови в них.

Величина кровяного давления в различных участках сердечно-сосудистой системы: 1 - левый желудочек, 2 - артерии, 3 - артериолы, 4 - капилляры, 5 - вены, 6 - системное кровообращение большого круга, 7 - левое сердце, 8 - правое сердце, 9 - кровообращение в малом круге, 10 - правый желудочек

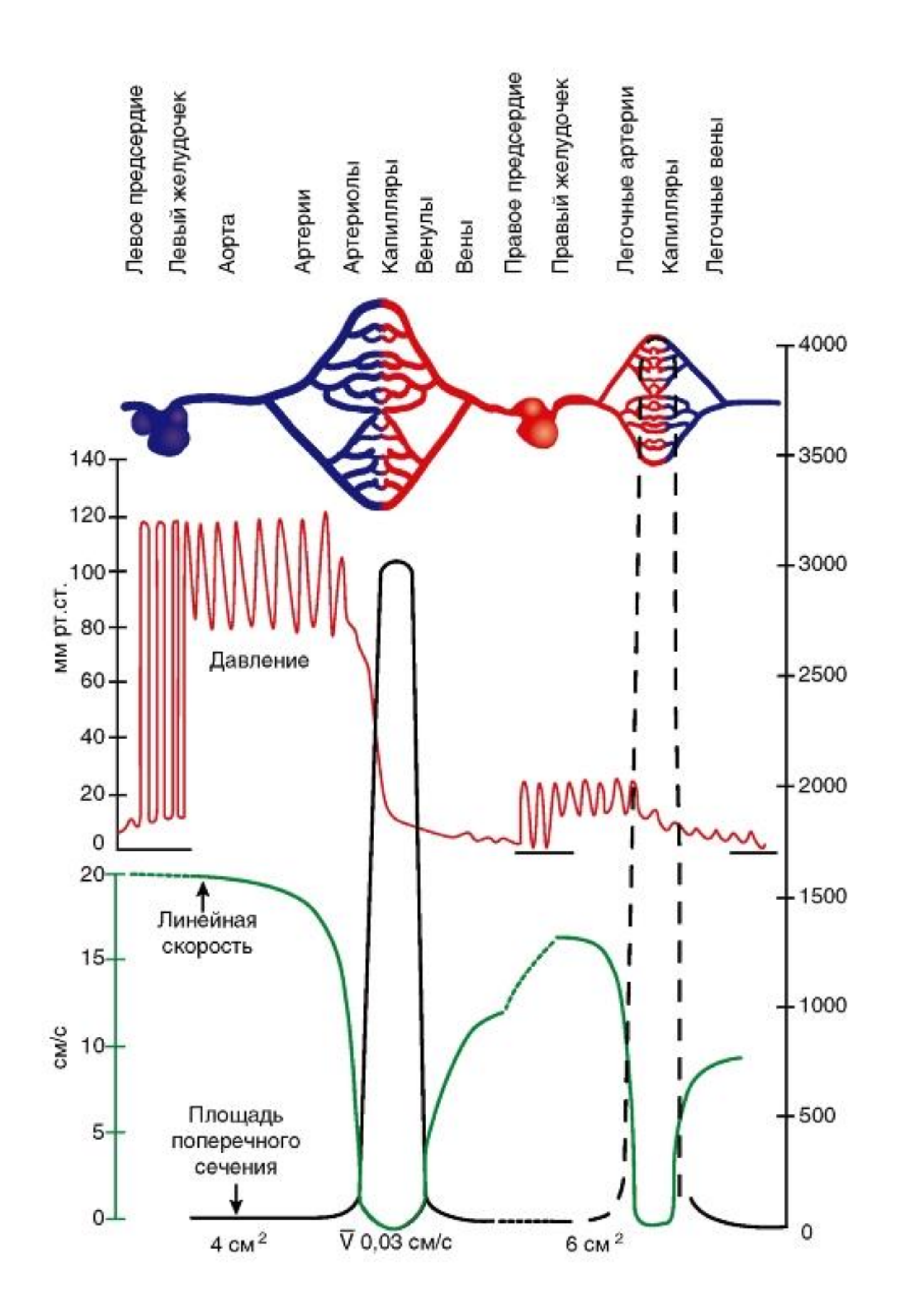


Рис. 6-58. Часть III. Общие представления о сосудах и давлении крови в них.

Соотношение между площадью поперечного сечения, давлением и средней линейной скоростью кровотока в различных отделах сердечно-сосудистой системы

Скорость кровотока. Линейная скорость

Перед описанием изменения кровотока в разных сосудах необходимо ввести термины скорость *(velocity)* иобъемная скорость *(flow)* кровотока и определить их различия. Скорость, которую иногда называют линейной скоростью, является скоростью перемещения жидкости в единицу времени и выражается в единицах расстояния, пройденного кровью, за единицу времени (например, см/с). Объемная скорость кровотока,

которую часто называют объемным кровотоком, выражается в единицах объема крови, пройденного за единицу времени (например, $см^3/с$). Для трубки с переменными размерами поперечного сечения взаимосвязь линейной скорости (v), объемной скорости (Q) и площади поперечного сечения (A) выражается уравнением:

$$v = Q/A.$$

Взаимосвязь между скоростью, объемной скоростью и площадью поперечного сечения трубки изображена на рис. 6-59 А. Согласно принципу сохранения массы, поток несжимаемой жидкости через последовательно расположенные жесткие трубки с разными поперечными сечениями должен оставаться постоянным. При заданном потоке изменения линейной скорости жидкости обратны изменениям площади поперечного сечения трубки. Таким образом, когда жидкость в трубке поступает из сции *a* в сцию *b,* где площадь поперечного сечения в пять раз больше, линейная скорость жидкости уменьшается до $^1/_5$ своего предыдущего значения, так как площадь поперечного сечения сции *b* в 5 раз больше площади поперечного сечения сции *a* (рис. 6-59 А). Напротив, когда жидкость поступает из секции *b* в сцию с, площадь поперечного сечения которой равно $^1/_{10}$ площади поперечного сечения сции *b,* скорость потока жидкости 10-кратно возрастает.

Линейная скорость жидкости в любой точке гидравлической системы зависит не только от площади поперечного сечения, но также и от объемной скорости кровотока Q. Объемная скорость, в свою очередь, зависит от градиента давления, особенностей жидкости и общих размеров гидравлической системы, что рассматривается в следующем разделе. Впрочем при любой заданной объемной скорости, отношение линейной скорости жидкости, проходящей через одну площадь поперечного сечения, к линейной скорости жидкости, проходящей через вторую площадь поперечного сечения, зависит только от обратной пропорции этих площадей, т.е.:

$$v_1/v_2 = A_2/A_1.$$

Это правило относится и к системам, состоящим из одной большой трубки, и к системам, состоящим из нескольких трубок меньшего размера, расположенных параллельно.

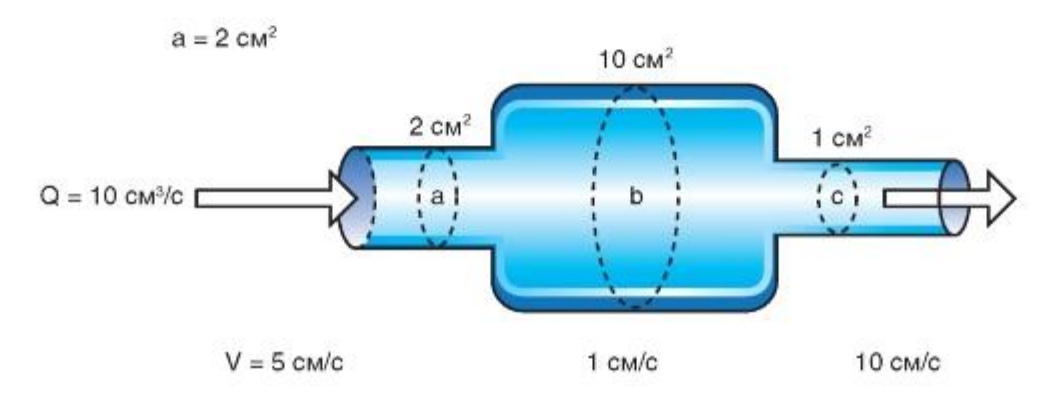
Как показано на рис. 6-59 Б, линейная скорость кровотока прогрессивно уменьшается по мере того, как кровь проходит по аорте, затем по артериям все меньшего диаметра и по артериолам. Наконец, в капиллярах скорость падает до своего минимального значения. Так как кровь затем проходит по венулам и продолжает двигаться по направлению к центру, к полым венам, скорость снова прогрессивно возрастает. Соответствующие скорости кровотока в разных отделах системы кровообращения связаны только с соответствующими площадями поперечных сечений. Таким образом, каждая точка на графике площади поперечного сечения обратно пропорциональна соответствующей точке на кривой линейной скорости кровотока (рис. 6-59 Б).

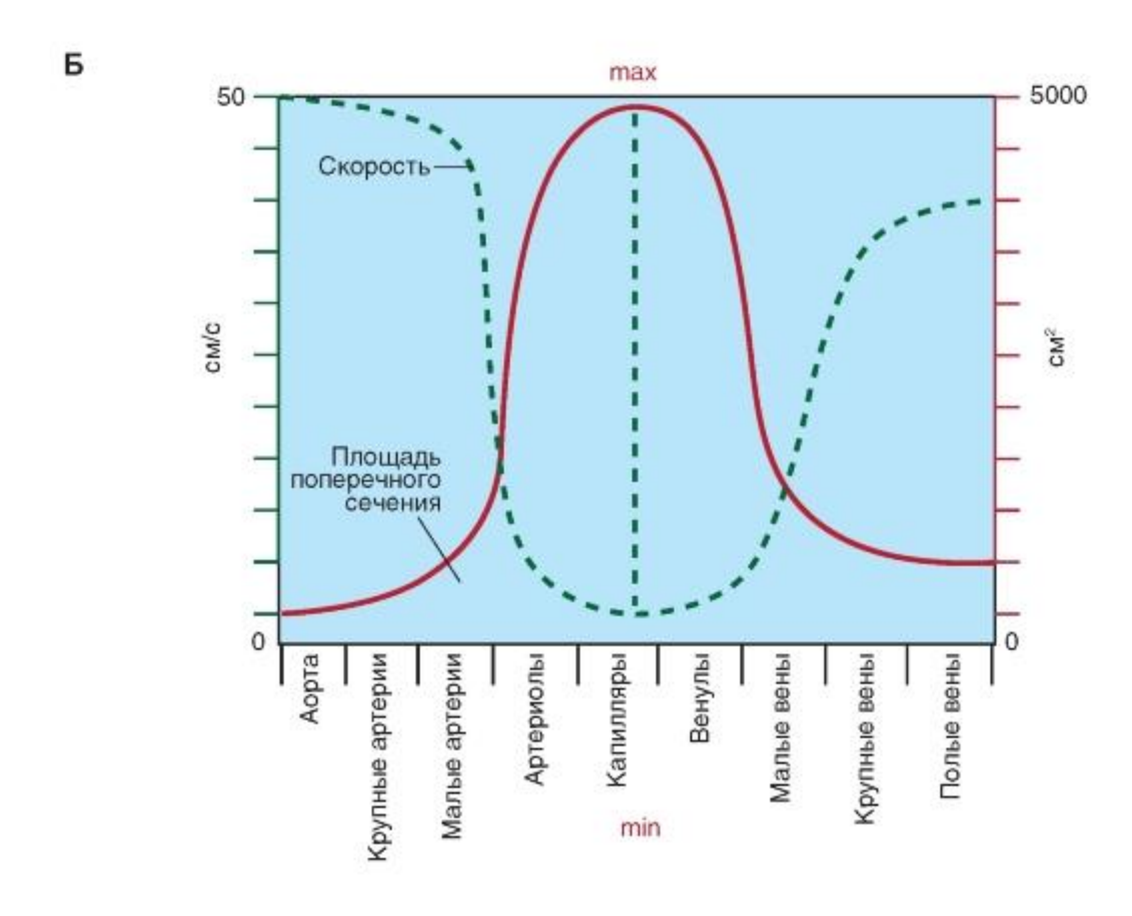
От каждой артериолы отходит много капилляров. Общая площадь поперечного сечения капиллярного русла весьма значительна, несмотря на то, что площадь поперечного сечения отдельного капилляра меньше площади отдельной артериолы. В результате скорость кровотока в капиллярах значительно снижается, подобно тому, как замедляется течение воды (рис. 6-59 Б) на широких участ-ках реки. Так как капилляры состоят из коротких трубок со стенками толщиной всего в одну клетку и скорость кровотока в них низкая, в капиллярах создаются идеальные условия для обмена веществ между кровью и тканями путем диффузии.

Площадь поперечного сечения полых вен больше, чем у аорты, поэтому скорость движения крови в полых венах ниже, чем в аорте (рис. 6-59 Б).

Рис. 6-59. Линейная скорость кровотока.

А - при движении жидкости в гидравлической системе с переменной площадью поперечного сечения, a - изменения линейной скорости, v - обратны изменениям площади поперечного сечения. Q - объемная скорость. Б - скорость движения крови и площадь поперечного сечения кровеносных сосудов в различных отделах сосудистой системы. Важными особенностями здесь являются: обратная зависимость между скоростью движения крови и площадью поперечного сечения сосудов, наибольшее падение давления в малых артериях и артериолах и максимальная площадь поперечного сечения у капилляров при минимальной скорости движения крови в капиллярах





Взаимосвязь линейной скорости кровотока и величины давления

В определенной части гидравлической системы, где общая энергия остается фактически постоянной, изменения линейной скорости могут сопровождаться

ощутимыми изменениями динамической составляющей измеренного давления. Рассмотрим три сции (A, *B* и C) гидравлической системы, изображенной на рис. 6-60 А. Шесть зондов для измерения давления, или трубок Пито, введены в различные точки этой гидравлической системы. Отверстия трех из этих трубок Пито (2, 4 и 6) направлены по касательной к направлению течения жидкости в гидравлической системе, таким образом они измеряют боковое, или статичное, давление внутри сций разного диаметра этой гидравлической системы. Отверстия остальных трех трубок Пито (1, 3 и 5) направлены навстречу течению жидкости в гидравлической системе. Эти трубки Пито измеряют общее давление, которое складывается из бокового давления и динамической составляющей, величина которой зависит от кинетической энергии текущей жидкости. Эту динамическую составляющую (Pd) общего давления можно вычислить с помощью следующего уравнения:

$$P_d = \rho v^2/2,$$

где ρ - это плотность жидкости, а v - ее линейная скорость. Если трубки Пито (1, 3 и 5) в сциях A, B и C изучаемой гидравлической системы будут установлены на одинаковом среднем уровне (т.е. находятся на одном гидростатическом уровне), то соответствующие общие давления P_1, P_3 и P_5, будут равными, при условии, что потерей энергии из-за вязкости жидкости в этих сциях можно пренебречь (другими словами, жидкость, которую мы здесь рассматриваем, есть «идеальная жидкость»). Однако вследствие разницы в площади поперечного сечения вдоль этой гидравлической системы, соответствующие изменения линейной скорости жидкости изменяют динамическую составляющую, как показывает приведенное выше уравнение.

Пусть в сциях гидравлической системы *A* и *C* ρ будет равно 1 г/см^3 и пусть v будет равна 100 см/с. вспомним также, что 1 мм рт.ст. равен 1330 дин/см^2. Тогда:

$$P_d = 5000 \text{ дин/см}^2 = 3{,}8 \text{ мм рт.ст.}$$

Пусть в узкой сции трубки, B, линейная скорость жидкости будет в 2 раза больше линейной скорости в сциях *A*и C. Поэтому в узкой сции гидравлической системы

$$P_d = 20\,000 \text{ дин/см}^2 = 15 \text{ мм рт.ст.}$$

Следовательно, в широких сциях гидравлической системы (*A* и *C*) значения бокового давления (P_2 и будут лишь на 3,8 мм рт.ст. ниже соответствующих значений общего давления (P_1 и P_5), тогда как в узкой сции гидравлической системы (B) боковое давление (P_4) будет ниже общего давления (P_3) на 15 мм рт.ст.

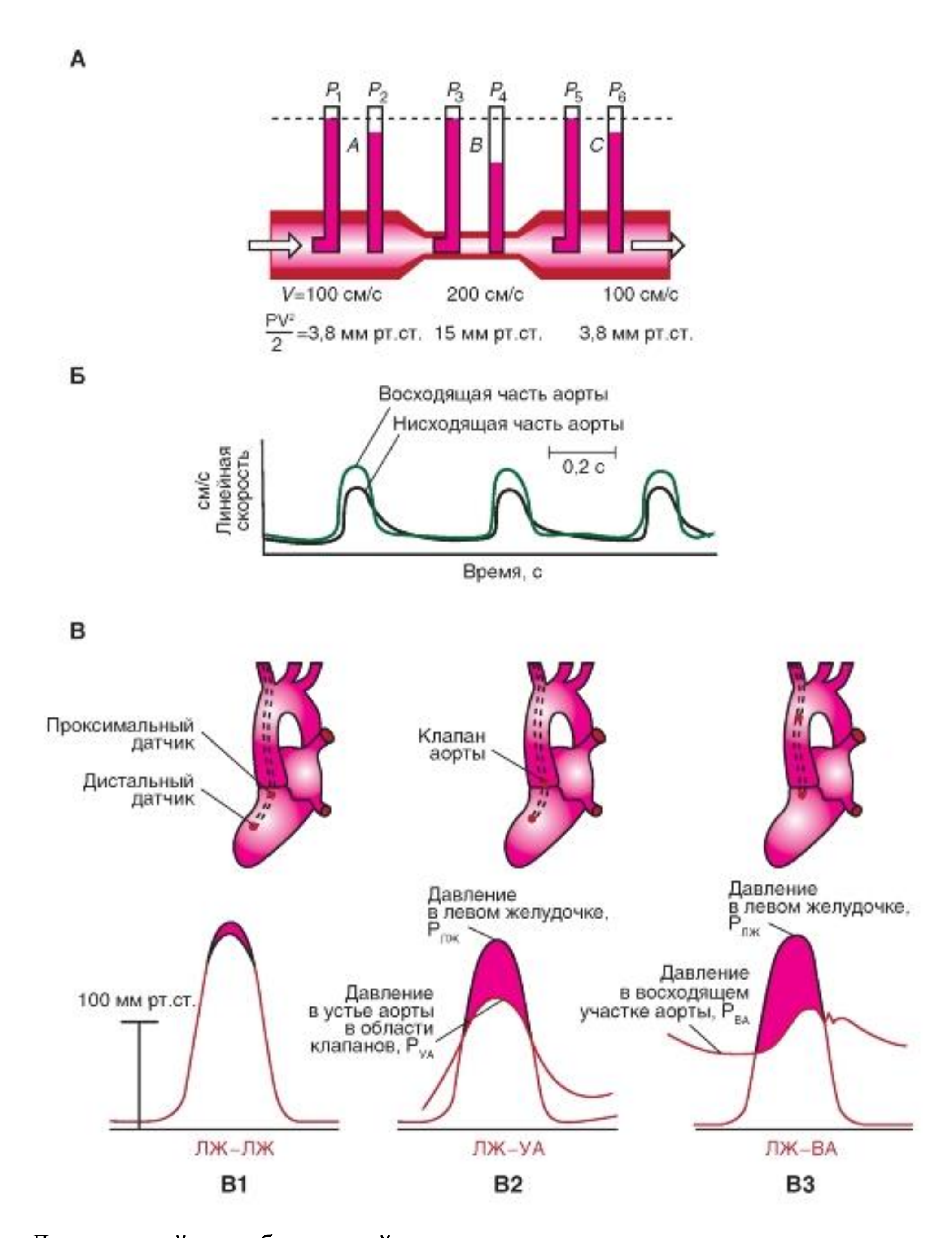
На основании этих вычислений мы можем сделать два обобщения. Первое: при уменьшении линейной скорости доля динамической составляющей (величина которой, как вы помните, зависит от кинетической энергии текущей жидкости) в общем давлении тоже уменьшается. Второе: в узких участках гидравлической системы динамическая составляющая значительно увеличивается, потому что линейная скорость потока жидкости связана с освобождением кинетической энергии.

Записи давления, представленные на рис. 6-60 B, были получены с помощью двух датчиков давления, вставленных в левый желудочек сердца, у пациента со стенозом устья аорты. Когда оба датчика находились глубоко в полости левого желудочка (рис. 6-60 B1), оба они регистрировали одинаковое давление. Однако когда ближайший датчик был помещен в устье аорты в области клапанов (рис. 6-60 B2), боковое давление,

зарегистрированное во время сердечного выброса, оказалось значительно ниже давления, зарегистрированного датчиком, находившимся в полости желудочка. Причина этой разницы давлений почти целиком заключается в том, что в суженном устье аорты линейная скорость кровотока гораздо выше, чем в полости желудочка.

Рис. 6-60. Связь между линейной скоростью кровотока и боковым давлением.

А - в узкой сции *В* гидравлической системы линейная скорость, v, а следовательно, и динамическая составляющая давления, $\rho v^2/2$, больше, чем в широких сциях этой же гидравлической системы, *А и С*. Если общая энергия является фактически постоянной на протяжении всей гидравлической системы (т.е. если потерей энергии из-за вязкости жидкости можно пренебречь), то значения общего давления (P_1, P_3 и P_5) не будут сколько-нибудь ощутимо отличаться друг от друга, но боковое давление, P_4, в узкой сции будет меньше бокового давления (P_2 и P_6) в широких сциях трубки. Б - линейная скорость кровотока в восходящем и нисходящем участках аорты собаки. В - показатели давления (Р), записанные двумя датчиками у пациента со стенозом аорты. В1 - оба датчика находились в левом желудочке (ЛЖ-ЛЖ); В2 - один датчик в левом желудочке, а другой в устье аорты в области клапанов (ЛЖ-УА); В3 - один датчик находился в левом желудочке, а другой - в восходящем участке аорты (ЛЖ-ВА)



Ламинарный и турбулентный потоки жидкости в сосуде

Введем ряд понятий. Термин «равномерный поток - *steady flow»* означает отсутствие изменений в потоке жидкости на протяжении времени (т.е. не пульсирующий поток жидкости). Термин ламинарный поток - *laminar flow* является таким типом движения, когда жидкость движется в виде последовательности отдельных слоев, причем каждый слой движется со своей скоростью, отличной от скорости соседних слоев (рис. 6-61 А). При ламинарном течении в трубке жидкость состоит из последовательности бесконечно малых тонких концентрических слоев, скользящих один относительно другого.

По мере движения жидкости в трубке тонкий слой жидкости, соприкасающийся со стенками трубки, прилипает к стенкам и, таким образом, остается неподвижным. Слой жидкости, находящийся ближе к центру непосредственно после этого тонкого внешнего слоя, должен продвигаться мимо неподвижного слоя, и поэтому этот слой движется медленно, но с умеренной скоростью. По этому же принципу следующий слой, расположенный ближе к центру, движется быстрее; продольный профиль скорости здесь

имеет форму параболоида. Частицы жидкости, находящиеся в любом слое, остаются в этом же слое, пока жидкость движется в трубке в продольном направлении. Скорость в осевой части потока максимальна и в 2 раза выше средней скорости потока на всей площади поперечного сечения трубки.

Беспорядочное движение частиц жидкости может привести к развитию неравномерного течения жидкости в трубке; такое течение называется турбулентным. При таких условиях частицы жидкости не остаются в определенном слое, а происходит их быстрое перемешивание в радиальном направлении (рис. 6-61 Б). Для продвижения заданного потока жидкости по одной и той же трубке требуется значительно большее давление при турбулентном потоке, чем при ламинарном. При турбулентном течении падение давления примерно пропорционально квадрату скорости потока, тогда как при ламинарном течении падение давления пропорционально скорости потока в первой степени. Таким образом, чтобы создать заданный поток жидкости, насос, такой, как сердце, должен проделать значительно большую работу при возникновении турбулентного течения.

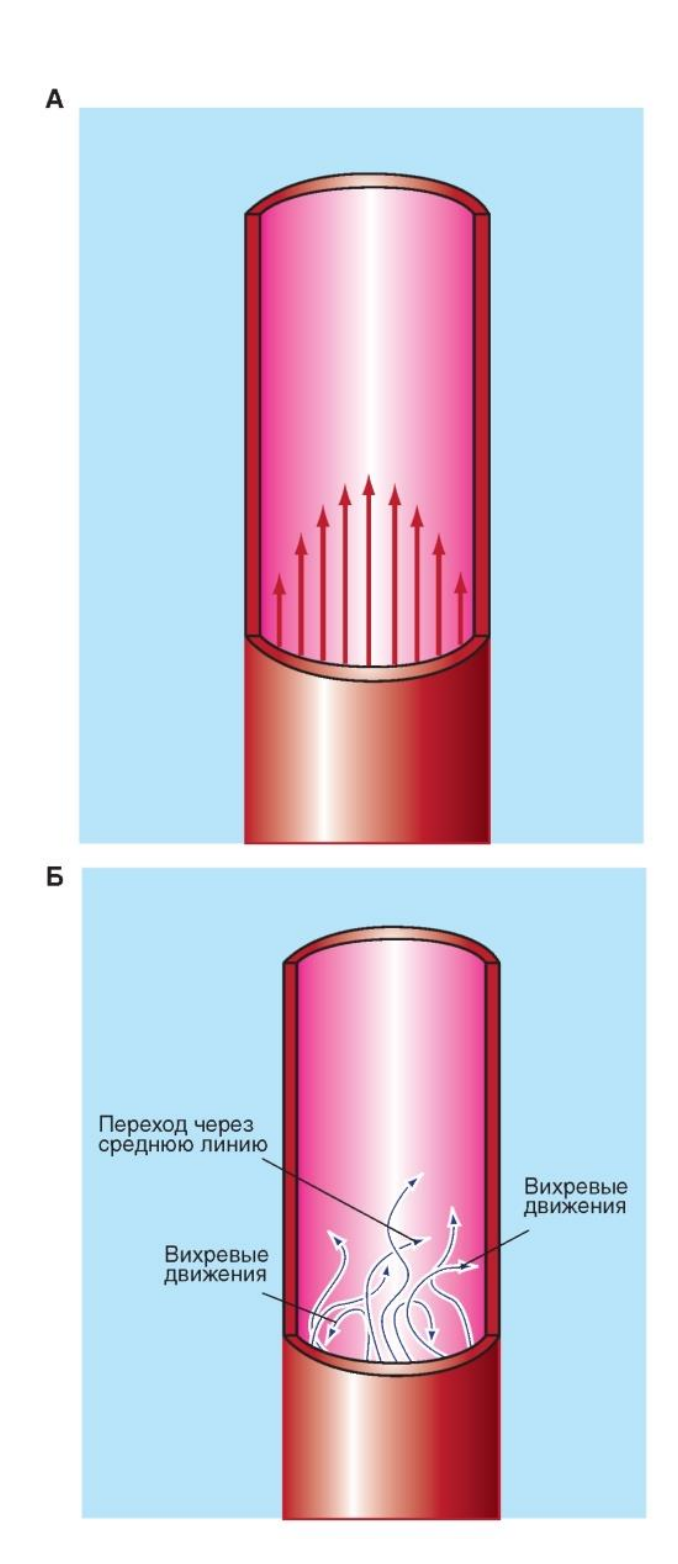
Турбулентным или ламинарным будет течение жидкости в трубке при заданных условиях, можно предсказать с помощью безразмерной величины, называемой числом Рейнольдса, N_R. Эта величина представляет собой отношение сил инерции к силе внутреннего трения (вязкости). Для жидкости, текущей в цилиндрической трубке,

$$N_R = \rho D v / \eta \ ,$$

где ρ - плотность жидкости, D - диаметр трубки, v - средняя скорость и η - вязкость. При N_R менее 2000 течение обычно бывает ламинарным; при N_R больше 3000 течение будет турбулентным; при N_R от 2000 до 3000 течение будет переходным между ламинарным и турбулентным. Уравнение показывает, что высокая плотность жидкости, большие диаметры трубок, высокая линейная скорость потока и низкая вязкость жидкости предрасполагают к возникновению турбулентности. Кроме перечисленных причин, турбулентность может быть вызвана резким изменением размеров трубки или неровностями стенок трубки.

Рис. 6-61. Ламинарный и турбулентный потоки жидкости в сосуде.

А - при ламинарном течении все мельчайшие частицы жидкости движутся в потоках, параллельных оси трубки; движения жидкости в радиальном направлении или по окружности не происходит. Пристеночный слой жидкости неподвижен; центральный поток жидкости в трубке имеет максимальную скорость. Б - в турбулентном потоке мельчайшие частицы жидкости беспорядочно движутся в центральном, радиальном и круговом направлениях. Часто наблюдаются вихревые движения и переход через среднюю линию



Объемная скорость течения жидкости зависит от давления

Гемодинамика подчиняется основным главным законам гидродинамики, а основной закон, которому подчиняется движение жидкостей в цилиндрических трубках, был выведен эмпирическим путем Пуазейлем.

Закон Пуазейля применим только к равномерному ламинарному потоку ньютоновских жидкостей в цилиндрических трубках. (Подробнее термин «ньютоновские жидкости» будет объяснен ниже).

Говоря упрощенно, закон Пуазейля описывает движение жидкостей в цилиндрических трубках, используя такие характеристики, как объемная скорость, давление, размеры трубки и вязкость жидкости, находящейся в трубке. На следующих

страницах эти термины рассмотрены подробно и затем соотнесены друг с другом для выведения закона Пуазейля.

Давление является одной из главных причин, определяющих скорость потока. Давление Р, измеряемое в динах/см^2, на расстоянии h см ниже поверхности жидкости равно:

$$P = h\rho g ,$$

где ρ - это плотность жидкости, измеряемая в г/ см^3, аg - это ускорение силы тяжести в см/с^2. Однако для удобства давление часто выражают просто как высоту столба жидкости (h) над произвольной исходной точкой.

Рассмотрим трубку, соединяющую резервуары R_1 и R_2 на рис. 6-62 А. Резервуар R_1 заполнен жидкостью на высоту h_1, а резервуар R_2 - пуст. Поэтому давление жидкости, вытекающей в резервуар R_2 из соединяющей эти резервуары трубки, обозначенное как P_0, равно атмосферному давлению, которое следует принять за нулевой, или исходный, уровень. Давление жидкости, втекающей в трубку из резервуара R_1, обозначенное как P_i, будет равно сумме исходного уровня и высоты столба жидкости h_1 в резервуаре R_1. При этом пусть объемная скорость жидкости (Q), протекающей через трубку будет равна 5 мл/с.

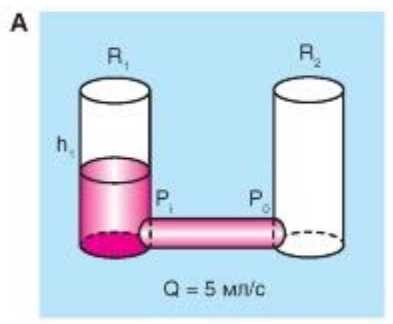
На рис. 6-62 Б, резервуар R_1 наполнен до высоты h_2, которая в 2 раза больше, чем h_1, а резервуар R_2 снова пуст. Объемная скорость жидкости в части В рисунка в два раза больше, чем в части А (т.е. 10 мл/с). Следовательно, когда давление жидкости, вытекающей в резервуар R_2 из соединяющей эти резервуары трубки, обозначенное как (P_0) равно нулю, объемная скорость прямо пропорциональна давлению жидкости P_iвтекающей в трубку из резервуара R_1. Если сейчас дать резервуару R_2 заполниться на высоту h_1, а уровень жидкости в R_1 поддерживать на высоте h_2 (как на рис. 6-62 В), то объемная скорость снова будет 5 мл/с. Следовательно, объемная скорость жидкости прямо пропорциональна разнице между давлением втекающей в трубку жидкости и давлением вытекающей из трубки жидкости:

$$Q \sim P_i - P_0.$$

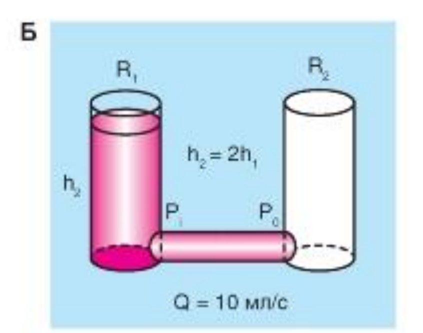
Если уровень жидкости в R_2 достигнет такой же высоты, как в R_1, движение жидкости по трубке прекратится (рис. 6-62 Г).

Рис. 6-62. Объемная скорость жидкости, Q, в трубке, соединяющей два резервуара, R_1 и R_2, пропорциональна разнице между давлением P_i в том конце трубки, по которому жидкость втекает в трубку из резервуара R_1 , и давлением P_0 в том конце трубки, из которой жидкость вытекает из трубки в резервуар R_2.

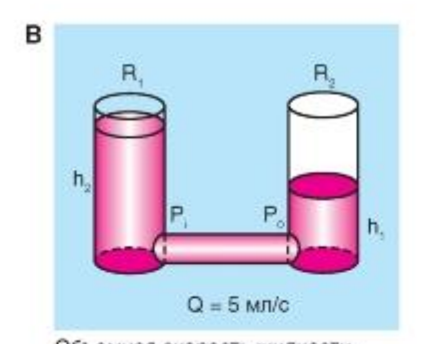
А - когда R_2 пуст, жидкость течет из R_1 в R_2 со скоростью, пропорциональной давлению в Б - когда уровень жидкости в R_1 поднимается в два раза, объемная скорость жидкости пропорционально увеличивается. В - объемная скорость жидкости, текущей из R_1 в R_2, пропорциональна разнице давлений в резервуарах R_1 и R_2.Г - когда давление в R_2 повышается и становится равным давлению в R_1, движение жидкости в соединяющей трубке прекращается



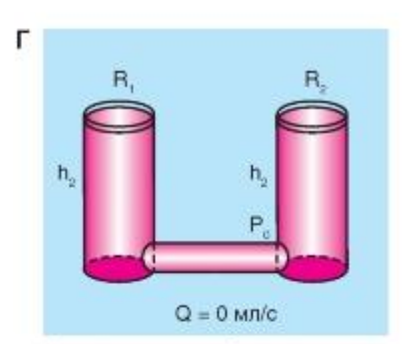
Когда R_2 пуст, жидкость течет в него из R_1 со скоростью, пропорциональной давлению в R_1



Когда уровень жидкости в R_1 поднимается в 2 раза, объемная скорость жидкости пропорционально увеличивается



Объемная скорость жидкости, текущей из R_1 в R_2, пропорциальна разнице давлений в обоих резервуарах R_1 и R_2



Когда давление в R_2 повышается и становится равным давлению в R_1, движение жидкости в соединяющей трубке прекращается

Зависимость объемной скорости от размеров трубки

Рассмотрим, как на объемную скорость влияют размеры трубки. При любой заданной разнице давлений в двух концах трубки объемная скорость зависит от размеров трубки. Рассмотрим трубку, соединенную с резервуаром на рис. 6-63 А. При длине трубки l_1 и радиусе r_1 объемная скорость Q_1 равна 10 мл/с. Трубка, соединенная с резервуаром на рис. 6-63 Б, имеет такой же радиус, но вдвое длиннее трубки, представленной в части А рисунка. При таких условиях объемная скорость Q_2 будет равна 5 мл/с, или лишь $^1/_2$ объемной скорости Q_1. Другими словами, объемная скорость жидкости обратно пропорциональна длине трубки:

$$Q \sim 1/l.$$

Длина трубки, соединенной с резервуаром на рис. 6-63 В равна l_1, но ее радиус, r_3, в 2 раза больше r_1. В этих условиях наблюдается увеличение объемной скорости Q_3, до 160 мл/с, что в 16 раз больше Q_1. Точные измерения, сделанные Пуазейлем, позволили установить, что объемная скорость жидкости прямо пропорциональна радиусу трубки в четвертой степени:

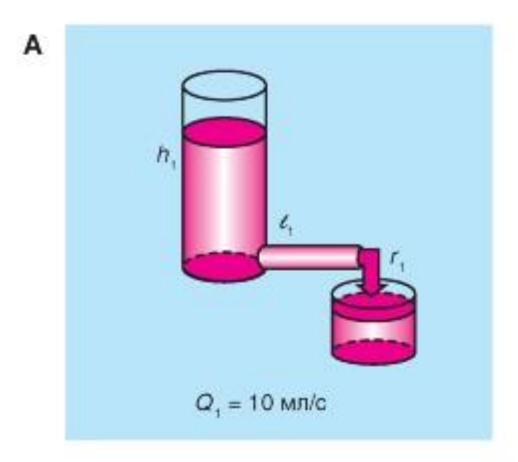
$$Q \sim r^4.$$

Таким образом, так как $r_3 = 2r_1$, в вышеприведенном примере Q3 будет пропорциональна $(2r_1)^4$, или $16r_1^4$; поэтому Q3 будет равна $16Q_1$.

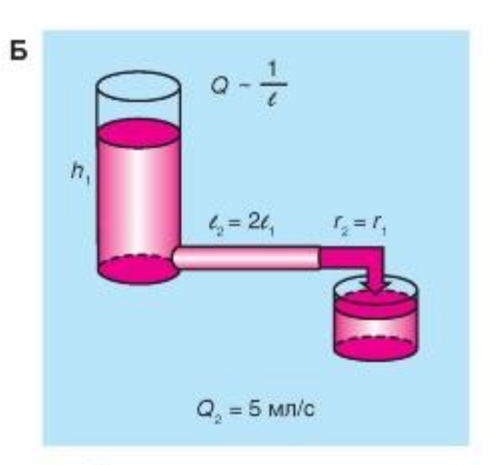
На рис. 6-63 Г продемонстрировано влияние вязкости жидкости на объемную скорость. Детально этот вопрос обсуждается на следующем рисунке.

Рис. 6-63. Объемная скорость жидкости в трубке, Q, обратно пропорциональна длине трубки, l, и вязкости жидкости, η, и прямо пропорциональна радиусу трубки, r, в четвертой степени.

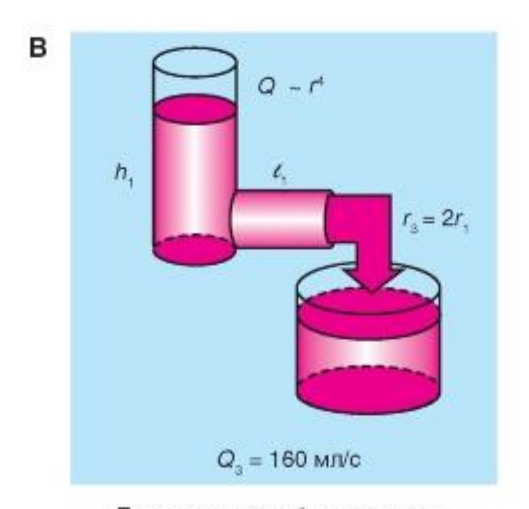
А - исходное условие: при заданных величинах давления, длины, радиуса и вязкости пусть объемная скорость, Q_1, будет равна 10 мл/с. Б - если длину трубки увеличить вдвое, объемная скорость уменьшится на 50%. В - если радиус трубки увеличить вдвое, объемная скорость увеличивается в 16 раз. Г - если вязкость жидкости увеличивается в 2 раза, объемная скорость уменьшается на 50%



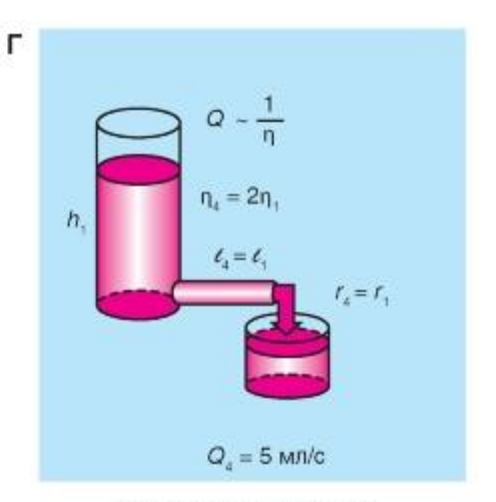
Исходное условие: при заданных величинах давления, длины, радиуса и вязкости пусть объемная скорость Q_1 будет равна 10 мл/с



Если длину трубки увеличить вдвое, объемная скорость уменьшится на 50%



Если радиус трубки увеличить вдвое, объемная скорость увеличится в 16 раз



Если вязкость жидкости увеличивается в 2 раза, объемная скорость уменьшается на 50%

Вязкость крови

При заданной разнице давлений и при заданных размерах цилиндрической трубки объемная скорость жидкости зависит и от природы самой жидкости. Свойство жидкостей, влияющее на скорость их движения, называется вязкостью *η,* которую Ньютон определил как отношение напряжения сдвига *(shear stress)* кскорости сдвига *(shear rate).*

Смысл этих терминов можно яснее всего понять, рассматривая поток однородной жидкости между параллельными пластинами. На рис. 6-64 нижняя пластина (дно большого бассейна) неподвижна, а верхняя пластина движется по поверхности жидкости. Напряжение сдвига τ, определяется как отношение F:A, где F - сила, приложенная к верхней пластине в направлении ее движения по поверхности жидкости, а A - это площадь верхней пластины, соприкасающаяся с жидкостью. Скорость сдвига равна *du/dy,* где *u* - это линейная скорость мельчайшей частицы жидкости в направлении, параллельном движению верхней пластины, а *y* - это расстояние от этой частицы текущей жидкости до нижней, неподвижной пластины.

Для пластины, которая движется с постоянной скоростью U по поверхности однородной жидкости, тип скорости потока жидкости будет линейным. Слой жидкости, соприкасающийся с верхней пластиной, будет прилипать к ней и поэтому двигаться с той же самой скоростью U, что и пластина. Каждая мельчайшая частица жидкости между пластинами будет двигаться со скоростью u, пропорциональной расстоянию *y,* на которое частица отстоит от нижней пластины. Поэтому скорость сдвига будет равна U/Y, где Y - это расстояние между двумя пластинами. Так как вязкость *η* определяется как отношение напряжения сдвига τ, к скорости сдвига, *du/dy,* то в примере, показанном на рис. 6-64,

$$\eta = (F/A)/(U/Y) .$$

Таким образом, единица измерения вязкости - это дин/см^2, деленный на (см/с)/см, или дин•с/см^2. В честь Пуазейля 1 дин•с/см^2 был назван Пуазом. Вязкость воды при 20 °С составляет примерно 0,01 пуаза, или 1 сантипуаз. У ряда неоднородных жидкостей, в особенности у суспензий, таких, как кровь, отношение напряжения сдвига к скорости сдвига не является постоянным, т.е. жидкость не обладает постоянной вязкостью. Такие жидкости называютненьютоновскими. Что касается движения ньютоновских жидкостей в цилиндрических трубках, то их объемная скорость изменяется обратно пропорционально их вязкости.

$$Q \sim 1/\eta .$$

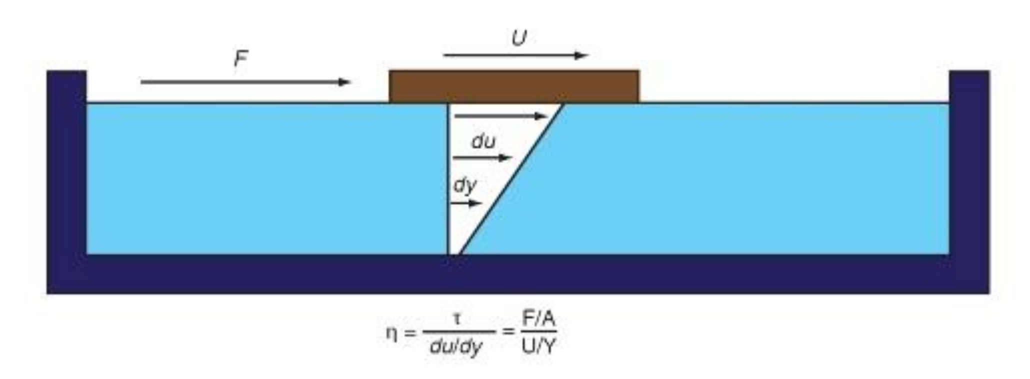
Возвращаясь к примеру с движением жидкости из резервуара: если вязкость жидкости в резервуаре увеличится вдвое, объемная скорость уменьшится в 2 раза (5 мл/с вместо 10 мл/с).

Подытожим: при равномерном ламинарном течении ньютоновской жидкости в цилиндрической трубке объемная скорость жидкости, Q, изменяется прямо пропорционально разнице давлений, P_i - P_o, и радиусу трубки, r, в четвертой степени, и обратно пропорционально длине трубки, l, и вязкости жидкости, *η*. Полная формула закона Пуазейля выглядит следующим образом:

$$Q = \frac{\pi(Pi - Po)\, r^4}{8\eta l},$$

где $\pi/8$ - коэффициент пропорциональности.

Рис. 6-64. Для ньютоновской жидкости вязкость η определяется как отношение напряжения сдвига τ к скорости сдвига *du/dy*. Для пластинки, плывущей по поверхности жидкости и имеющей площадь соприкосновения с поверхностью жидкости *A, τ* равно отношению силы F, приложенной в направлении движения, к площади соприкосновения A; *du/dy* равно отношению линейной скорости пластинки U к глубине жидкости Y



Сопротивление при последовательном и параллельном расположениях сосудов

Применение закона Пуазейля показывает, что сопротивление потоку жидкости зависит только от размеров трубки и характеристик жидкости:

$$R = (P_i - P_0)/Q = 8\eta l/\pi r^4.$$

Так как изменения сопротивления обратно пропорциональны радиусу трубки в четвертой степени, основным фактором, определяющим сопротивление кровотоку в любом отдельном сосуде системы кровообращения, является диаметр сосуда.

Сопротивление последовательно расположенных сосудов продемонстрировано на рис. 6-65 А. В этой системе три гидравлических сопротивления, R_1, R_2 и R_3, расположены последовательно. Общее падение давления в системе, т.е. разница между давлением притекающей жидкости, Pi, и давлением вытекающей жидкости, P_0, представляет собой сумму значений разницы давлений в каждом отдельном сопротивлении (уравнение а). При статичном состоянии системы объемная скорость жидкости, Q, в любом заданном поперечном сечении должна быть равна объемной скорости в любом другом поперечном сечении. При делении каждого компонента уравнения *a* на Q (уравнение *b)* из определения сопротивления становится очевидным, что при последовательно расположенных сопротивлениях общее сопротивление всей системы, R_t, равно сумме сопротивлений всех отдельных элементов, т.е.

$$R_t = R_1 + R_2 + R_3.$$

Сопротивление параллельно расположенных сосудов продемонстрировано на рис. 6-65 Б. При параллельном расположении сопротивлений давление притекающей жидкости и давление вытекающей жидкости одинаковы у всех трубок. При статичном состоянии системы общая объемная скорость, Q_t, равна сумме объемных скоростей в отдельных параллельно расположенных элементах системы (уравнение *a)*. Так как градиент давления (P_i - P_0) один и тот же во всех параллельно расположенных элементах, каждую составляющую уравнения *a* можно разделить на этот градиент для получения уравнения *b*. Из определения сопротивления можно вывести уравнение с, которое устанавливает, что *при параллельном расположении сосудов обратная величина общего сопротивления, R_v, равна сумме обратных величин отдельных сопротивлений,* т.е.:

$$1/R_t = 1/R_1 + 1/R_2 + 1/R_3.$$

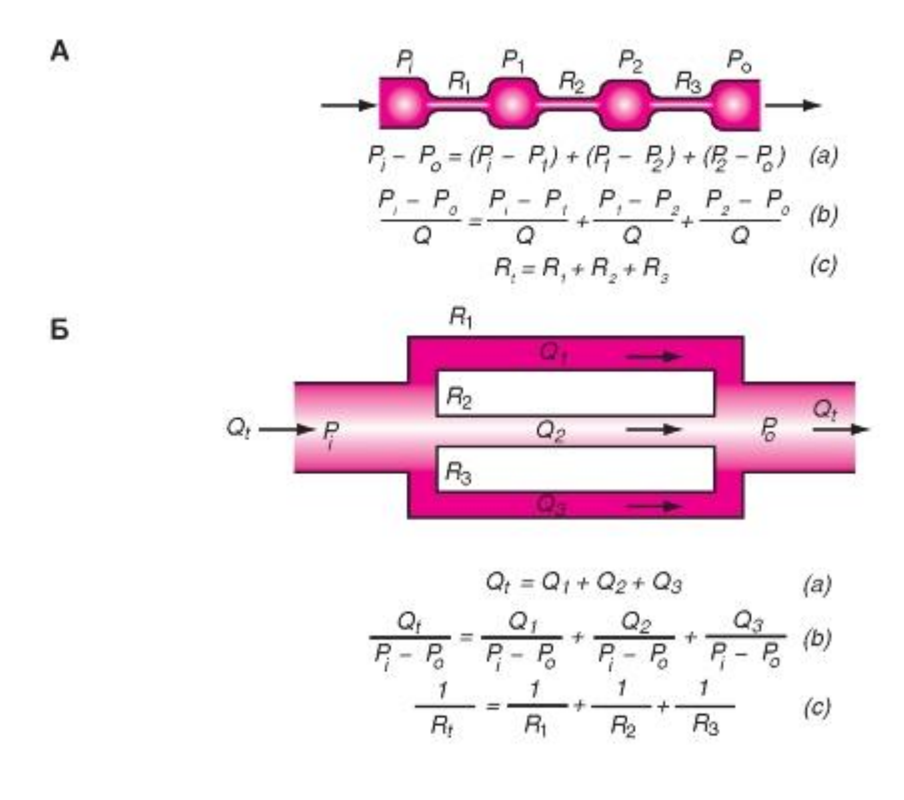
Более простой способ вывести это отношение - использовать термин «гидравлическая проводимость»,которую можно определить как величину, обратную сопротивлению.

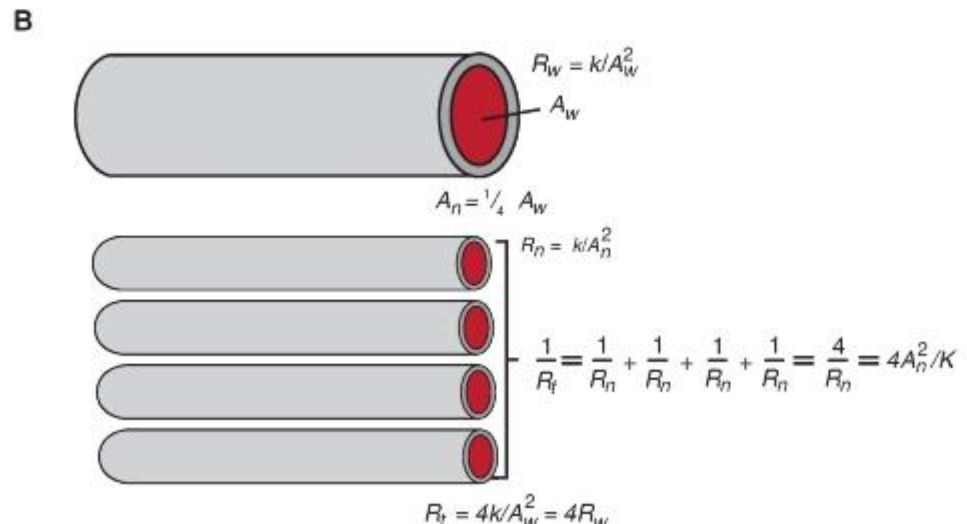
Сопротивление кровотоку малых артерий и артериол (что демонстрируется падением давления от артериол до капиллярных концов этих сосудов) значительно выше сопротивления кровотоку других сосудов артериальной системы, таких как крупные артерии, несмотря на то, что общая площадь поперечного сечения малых артериальных сосудов превышает площадь поперечного сечения крупных артерий (рис. 6-65 В).

Рассмотрение простых моделей систем, состоящих из параллельных трубок, поможет понять этот явный парадокс. На рис. 6-65 В сопротивление потоку жидкости в одной широкой трубке, имеющей площадь поперечного сечения A_w, сравнивается с сопротивлением потоку жидкости в четырех более узких трубках, расположенных параллельно, с площадью поперечного сечения каждой трубки A_n. Общая площадь поперечного сечения четырех параллельных узких трубок равна площади поперечного сечения широкой трубки. Анализ показывает, что общее сопротивление R_t четырех узких параллельных трубок в 4 раза больше сопротивления одной широкой трубки R_w при одинаковой общей площади поперечного сечения.

Рис. 6-65. Сопротивление кровотоку.

А - при последовательном расположении общее сопротивление, Rt, равно сумме сопротивлений отдельных элементов (R_1, R_2 и R_3). Р - давление, Q - объемная скорость потока. Б - при параллельном расположении величина, обратная общему сопротивлению, Rt, равна сумме обратных величин сопротивлений отдельных элементов. В - когда четыре узкие трубки, каждая площадью поперечного сечения A_n, расположены параллельно, их общая площадь поперечного сечения равна площади поперечного сечения широкой трубки, A_w, т.е. $A_w = 4A_n$. Хотя общие площади поперечного сечения равны, общее сопротивление потоку жидкости в параллельных узких трубках, R_t, в 4 раза выше сопротивления потоку жидкости в одной широкой трубке, R_w. R_n - сопротивление одной узкой трубки; k - коэффициент пропорциональности





Реология крови

Вязкость ньютоновской жидкости, такой, как вода, можно определить с помощью измерения равномерного ламинарного течения жидкости при заданном градиенте давления в цилиндрической трубке известной длины и радиуса. Вязкость затем вычисляется подстановкой этих величин в уравнение Пуазейля. Вязкость определенной ньютоновской жидкости при определенной температуре будет постоянной при любых размерах трубки и объемной скорости потока. Однако *вязкость неньютоновской жидкости,* вычисленная с помощью уравнения Пуазейля, может значительно изменяться в зависимости от размеров трубки и объемной скорости потока. Поэтому при рассмотрении реологических свойств суспензии, такой, как кровь, термин «вязкость» имеет не одно значение. Термины *аномальная вязкость* и *структурная вязкость (apparent viscosity)*часто применяют для обозначения вязкости крови, в условиях, в которых проводились измерения.

С точки зрения реологии кровь представляет собой суспензию форменных элементов, главным образом, эритроцитов, в относительно однородной жидкости - плазме крови. Так как кровь - это суспензия, то структурная вязкость крови меняется в зависимости от *гематокритного числа* (отношения объема красных кровяных клеток к объему цельной крови). Вязкость плазмы в 1,2-1,3 выше вязкости воды. У крови с нормальным числом гематокрита - 45% - структурная вязкость в 2,4 раза выше, чем у плазмы.

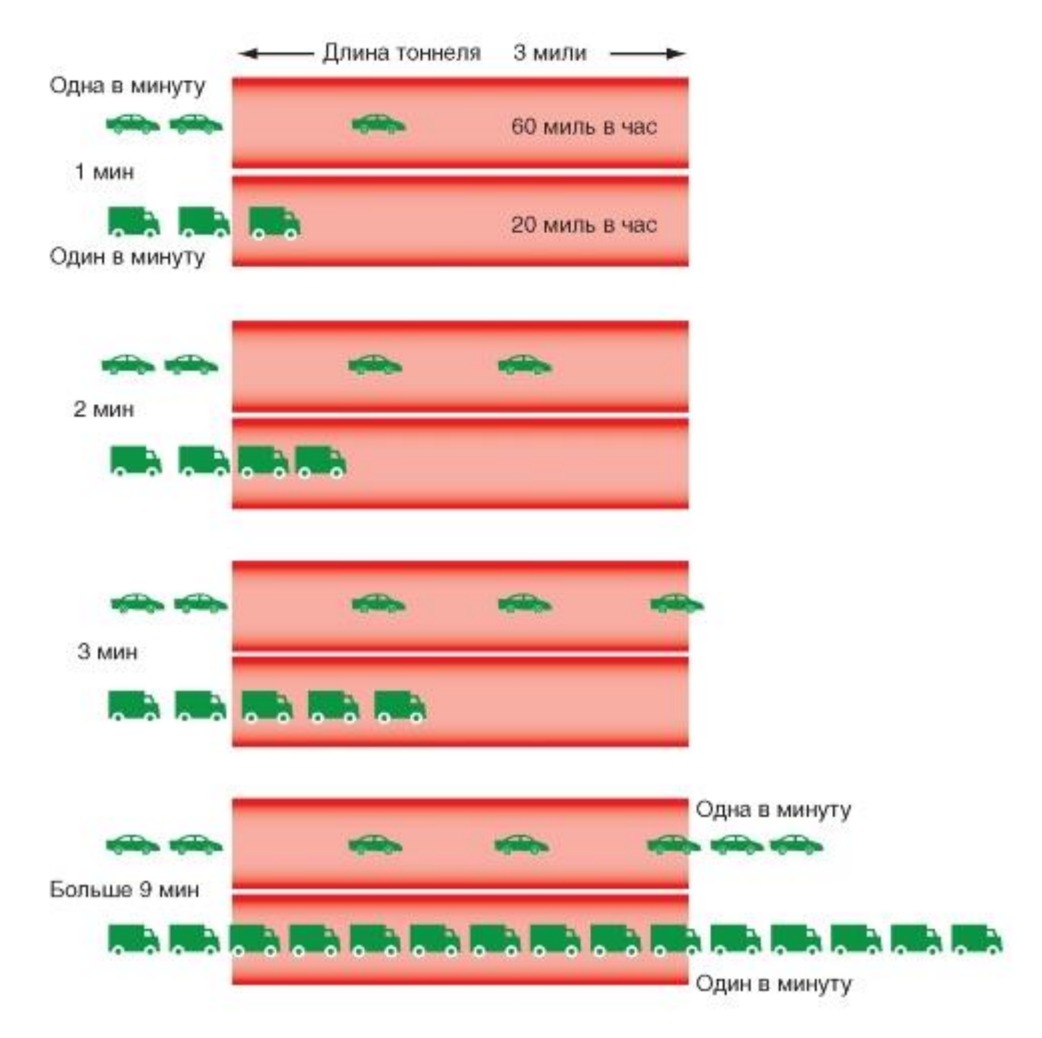
При любом заданном гематокритном числе структурная вязкость крови зависит от размеров трубки, используемой при измерении вязкости. Структурная вязкость крови прогрессивно уменьшается, когда диаметр трубки становится меньше 0,3 мм. Диаметр артериол - кровеносных сосудов, имеющих самое высокое сопротивление, - значительно меньше этого критического значения. Это и является причиной уменьшения сопротивления кровотоку в кровеносных сосудах с наибольшим сопротивлением. Влияние диаметра трубки на структурную вязкость крови частично объясняется действительным изменением состава крови при ее движении через маленькие трубки. Состав изменяется, потому что красные кровяные клетки собираются в быстром центральном потоке, тогда как плазма чаще движется в более медленных боковых слоях.

К чему приводит разница скорости движения красных кровяных клеток и скорости плазмы, можно понять на примере следующей аналогии: рассмотрим движение транспортного потока по тоннелю длиной 3 мили. Пусть автомобили движутся по одной линии со скоростью 60 миль в час, а грузовики по другой линии со скоростью 20 миль в час, как показано на рис. 6-66. Если каждую минуту одна автомашина и один грузовик въезжают в тоннель и начинают свое движение в тоннеле, тогда, за исключением нескольких первых минут движения транспорта, каждую минуту одна автомашина и один грузовик будут подъезжать к другому концу тоннеля. Если посчитать фактическое количество автомобилей и грузовиков в тоннеле в любой момент, то окажется, что медленно движущихся грузовиков в тоннеле в 3 раза больше, чем быстро проезжающих машин.

Так как центральные слои кровотока содержат больше красных кровяных клеток и движутся с большей скоростью, то красные кровяные клетки обычно проделывают весь путь по трубке быстрее, чем плазма. Поэтому в вышеприведенной аналогии красные кровяные клетки соответствуют быстро проезжающим автомобилям, а плазма - медленно движущимся грузовикам. Измерение времени прохождения крови через различные органы показало, что красные кровяные клетки движутся быстрее плазмы.

Рис. 6-66. Модель, демонстрирующая разницу скорости движения красных кровяных клеток и скорости плазмы.

Когда скорость автомобиля в 3 раза больше скорости грузовика, отношение количества автомобилей к количеству грузовиков на мосту будет 1:3 после 9 мин движения, даже если каждую минуту по одной машине каждого типа въезжает в тоннель и выезжает из тоннеля



Гидравлический фильтр артериальной системы

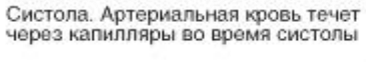
Основной функцией артериальной системы большого круга кровообращения и артериальной системы легких является доставка крови в капилляры сосудистого русла всего организма. Артериолы - кровеносные сосуды, которыми заканчивается ветвление артерий. Артериолы являются сосудами высокого сопротивления, которые регулируют распределение кровотока к различным капиллярам. В силу своей эластичности аорта, легочная артерия и их основные ветви формируют систему сосудов, способных вмещать значительные объемы крови. Два этих свойства артериальной системы, ее эластичность и высокое сопротивление артериол, делают артериальную систему организма схожей с жидкостной системой, называемой *гидравлическим фильтром,* который способен смягчать колебания кровотока (жидкости). Таким образом, артериальная система организма представляет собой гидравлический фильтр. Этот фильтр является аналогом RC-фильтров (сопротивление-емкость) в электрических цепях.

Главное назначение артериальной системы как гидравлического фильтра состоит в том, что она преобразует прерывистый (пульсирующий) выброс из сердца в непрерывный кровоток через капилляры. Эта важная функция магистральных эластичных артерий вызывает ассоциацию с воздушными (компрессорными) камерами старинных ручных пожарных насосов. Такая камера содержала значительный объем сжатого воздуха. Сжатие воздуха, который оставался над уровнем воды в воздушной камере, преобразовывало поступающую внутрь прерывистую струю воды из пожарной бочки в непрерывный поток на выходе из брандспойта пожарного шланга. Без такой воздушной камеры вода поступала бы рывками, делая борьбу с огнем, в лучшем случае, неэффективной, а в худшем - опасной.

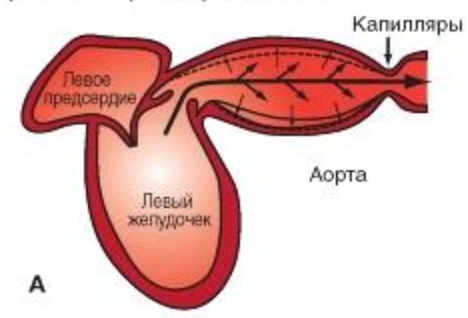
Роль, которую играют крупные эластичные артерии в такой функции, как гидравлический фильтр,демонстрируется на рис. 6-67. В силу того, что сердце производит выброс крови прерывисто, весь объем сердечного выброса попадает в артериальную систему в период систолы. Систола обычно занимает всего лишь около $^{1}/_{3}$ сердечного цикла. Однако, фактически, большая часть систолического объема в действительности перекачивается в момент короткой фазы быстрого изгнания, которая составляет около половины продолжительности систолы. Лишь незначительная часть энергии сердечного сокращения рассеивается, т.е. переходит в кинетическую энергию движущейся крови к капиллярам во время систолы. Большая часть энергии сохраняется - переходит в потенциальную энергию сосудистой стенки за счет ее растяжения кровью, поступившей в аорту при систоле (рис. 6-67 А и Б). Во время диастолы эластичная отдача (т.е. стремление эластичных артериальных стенок вернуться к исходному состоянию) превращает эту потенциальную энергию в кинетическую энергию потока крови, движущегося к капиллярам. Если бы артериальные стенки были жесткими, то кровоток к капиллярам во время диастолы прекращался бы (рис. 6-67 В и Г).

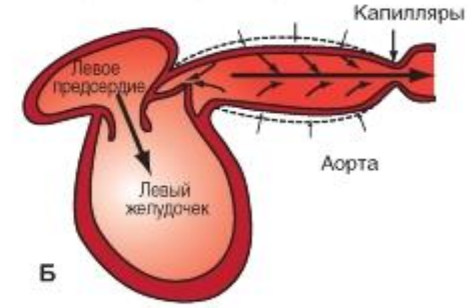
Рис. 6-67. При нормальной эластичности артерий кровь проходит через капилляры в течение всего сердечного цикла. Если артерии ригидны, то кровь проходит через капилляры во время систолы, а во время диастолы кровоток прекращается

Эластичные артерии



Диастола. Артериальная кровь продолжает течь через капилляры во время диастолы





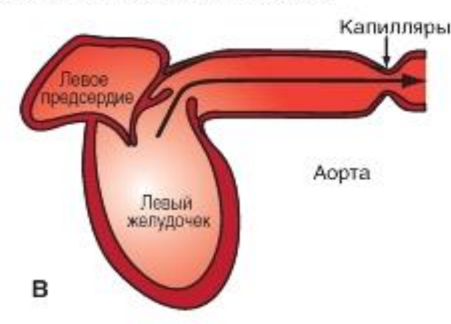
Если артерии в норме эластичны, то во время систолы желудочков в них сохраняется значительная доля систолического объема. Стенки артерий растягиваются

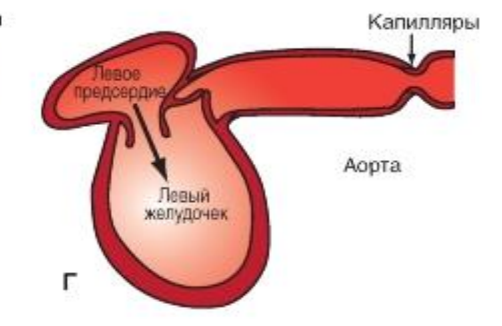
Во время диастолы желудочка растянутые стенки артерий стремятся вернуться в исходное состояние. Объем крови, который перемещается вследствие этого, обеспечивает непрерывный кровоток к капиллярам в течение диастолы

Ригидные артерии

Систола. Объем крови, равный всему систолическому объему, должен пройти через капилляры во время систолы

Диастола. Во время диастолы поток через капилляры прекращается





Если артерии неэластичны, фактически они не могут сохранить систолический объем

Поскольку ригидные артерии не были растянуты во время систолы, они не могут стремиться вернуться в исходное состояние

Функция гидравлического фильтра

Гидравлический фильтр уменьшает рабочую нагрузку сердца. Для перекачки имеющегося пульсирующего кровотока требуется больше усилий, чем для равномерного. Чем более эффективно работает гидравлический фильтр, тем меньше усилий требуется. Проиллюстрируем примером.

Рассмотрим сначала равномерный поток жидкости, протекающий со скоростью 100 мл/с через гидравлическую систему, имеющую сопротивление 1 мм рт.ст.(мл/с). Такая комбинация скорости потока и сопротивления даст в результате постоянное давление в 100 мм рт.ст., как показано на рис. 6-68 А. Если пренебречь некоторой долей инерции, то гидравлическая работа W, может быть определена как

$$W = \int_{t_1}^{t_2} PdV.$$

То есть, каждое бесконечно малое приращение перекачиваемого объема dV, умножается на связанное с ним давлению P, и результат (PdV) интегрируется в течение отрезка времени, t_2 - t_1 , чтобы определить всю работу W.

Для равномерного потока,

$$W = P \cdot V.$$

В примере на рис. 6-68 А работа по перекачиванию жидкости за 1 с, составит 10000 мм рт.ст. • мл (или $1.33 \cdot 10^7$ дин•см).

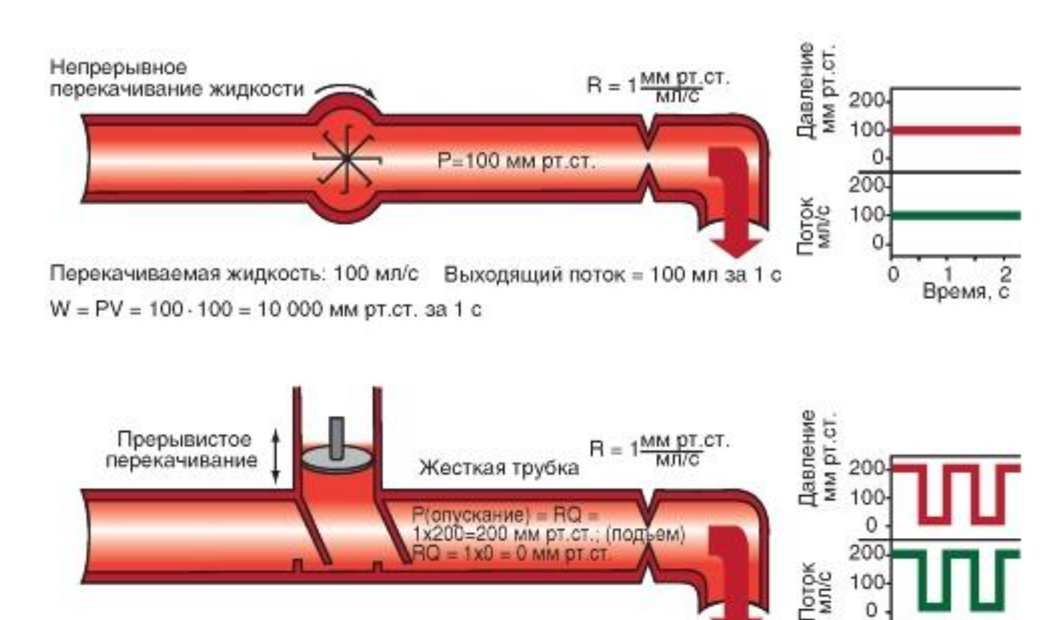
Далее, рассмотрим пульсирующий насос, который выдает тот же самый объем в сунду, но перекачивает его с постоянной скоростью за 0,5 с, и затем работает вхолостую в течение второй половины секунды. Следовательно, он качает со скоростью 200 мл/с в течение 0,5 с, как показано на рис. 6-68 Б и В. На рис. 6-68 Б гидравлическая система (труба) регидная (жесткая) и жидкость несжимаема, но гидравлическая система обладает тем же сопротивлением, что и на рис. 6-68 А. Во время фазы выброса жидкости из насоса (систолы) поток со скоростью 200 мл/с при сопротивлении 1 мм рт.ст./(мл/с) будет создавать давление в 200 мм рт.ст. Во время фазы заполнения насоса (диастолы) давление будет равно 0 мм рт.ст. в этой жесткой гидравлической системе. Работа, выполненная во время систолы, составит 20 000 мм рт.ст. • мл, что вдвое больше, чем требуемая работа в примере, показанном на рис. 6-68 А.

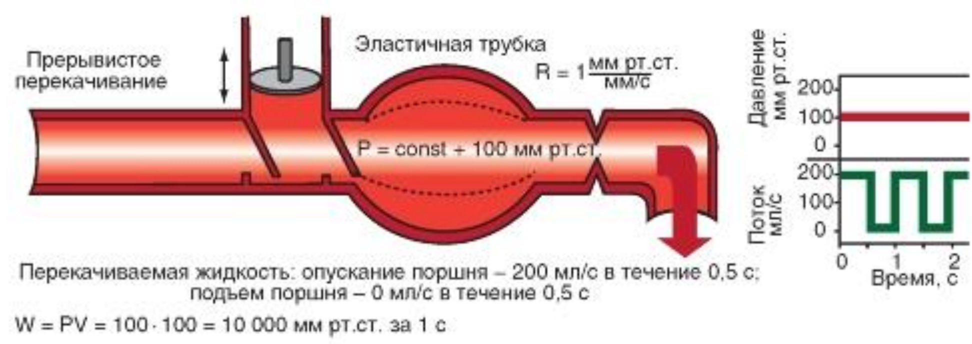
Чем более растяжима система, тем эффективнее работает гидравлический фильтр. Причиной этой возросшей эффективности является то, что в очень растяжимой системе давление остается фактически постоянным в течение всего цикла (рис. 6-68 В). Из 100 мл жидкости, перекачанной за 0,5 сунды систолы, только 50 мл будут пропущены через выходящий конец этой системы, обладающий высоким сопротивлением в течение систолы. Оставшиеся 50 мл во время систолы останутся в растяжимой трубе и вытекут во время диастолы. Следовательно, давление будет фактически постоянным на уровне 100 мм рт.ст. на протяжении всего цикла. Жидкость, перекачанная во время систолы, будет выброшена при давлении, вдвое меньшем, чем то, которое преобладало на рис. 6-68 Б, и таким образом, работа будет вдвое меньше. При почти идеальном гидравлическом

фильтре, как показано на рис. 6-68 В, работа будет идентична той, которая бывает при равномерном движении потока жидкости (рис. 6-68 А).

Функция гидравлического фильтра, выполняемая артериальной системой большого и малого кругов кровообращения, является промежуточной между системой с регидными трубками, показанными на рис. 6-68 Б, и системой с идеально растяжимыми трубками, представленными на рис. 6-68 В. В норме дополнительная работа, обусловленная прерывистым характером сердечной деятельности, которое не требуется при постоянном кровотоке, составляет до 35% для правого желудочка и до 10% - для левого. Однако эти соотношения изменяются при изменении частоты сердечных сокращений, сопротивления периферических сосудов и растяжимости артерий.

Рис. 6-68. Взаимодействие между давлением и потоком жидкости для трех гидравлических систем. В каждой общая скорость потока жидкости составляет 100 мл/с, а сопротивление равняется 1 мм рт.ст./(мл/с)





Среднее артериальное давление

Среднее артериальное давление P_a, можно определить, исходя из кривой артериального давления, путем измерения площади, расположенной под кривой, и разделив эту площадь на соответствующий интервал времени. Альтернативно P_a можно,

рассчитать с достаточной степенью точности с помощью измерения значений систолического (Ps) и диастолического (Pd) давлений на основе следующей формулы:

$$\bar{P}_a = P_d + (P_s - P_d)/3 \,. \qquad (1)$$

Как отмечено выше, в этом обсуждении мы полагаем, что среднее артериальное давление зависит только от двух физических факторов: среднего объема крови в артериальной системе и *compliance* артериальной системы. Артериальный объем V_a, в свою очередь, зависит от скорости притока крови Q_h в артерии из сердца (сердечный выброс) и скорости, с которой кровь вытекает из артерий Q_r через сосуды сопротивления (периферический отток). Математически такие взаимосвязи могут быть выражены как:

$$dV_a/dt = Q_h - Q_r \,. \qquad (2)$$

Уравнение в действительности является выражением закона сохранения массы. Оно подтверждает, что изменение объема артериальной крови в единицу времени (dV_a/dt) представляет собой разницу между скоростью, при которой сердце перекачивает кровь в артериальную систему (Q_h) и скоростью, при которой кровь вытекает из артериальной системы через сосуды сопротивления (Q_r). Если приток крови в артериальную систему превышает отток, то объем крови в артериальной системе увеличивается и артериальные стенки растягиваются в большей степени, и давление повышается. Противоположные события имеют место, когда отток крови из артериальной системы превышает ее приток. Когда приток крови в артериальную систему равен оттоку, артериальное давление остается постоянным. Изменение давления в ответ на изменение сердечного выброса может быть лучше понято при рассмотрении простого примера.

Допустим, что в контролируемых условиях сердечный выброс равен 5 л/мин и среднее артериальное давление (P_a) равно 100 мм рт.ст. (рис. 6-69 А). Из определения общего периферического сопротивления:

$$R = (\bar{P}_a - P_{ra})/Q_r \,. \qquad (3)$$

Если P_{ra} (среднее давление в правом предсердии) ничтожно мало в сравнении с P_a, тогда:

$$R = \bar{P}_a/Q_r \,. \qquad (4)$$

Следовательно, в этом примере сопротивление R составляет 100/5, или 20 мм рт.ст.(л/мин). Теперь допустим, что сердечный выброс Q_h резко возрос до 10 л/мин (рис. 6-66 Б). В этот момент P_a останется неизменным. Поскольку скорость оттока крови, вытекающей из артериальной системы Q_r, зависит от P_a и R, Q_r также останется поначалу неизменным. Следовательно, Q_h равный теперь 10 л/мин превысит Q_r, который все еще равен лишь 5 л/мин. Это повысит средний объем артериальной крови (V_a). Из уравнения (2) следует, что если Q_h больше Q_r, то dV_a/dt больше 0, и это значит, что объем увеличился.

Поскольку P_a зависит от среднего объема артериальной крови V_a, и артериального *compliance* C_a, увеличение V_a вызовет увеличение P_a. По определению,

$$C_a = dV_a/d\overline{\mathbf{P}}_a \,. \qquad (5)$$

После перемены частей уравнения местами и деления их на dt,

$$dV_a/dt = C_a\, dP_a/dt \,. \qquad (6)$$

Из уравнения (2) мы можем заменить Q_h - Q_r на dV_a/dt в уравнении (6). Следовательно,

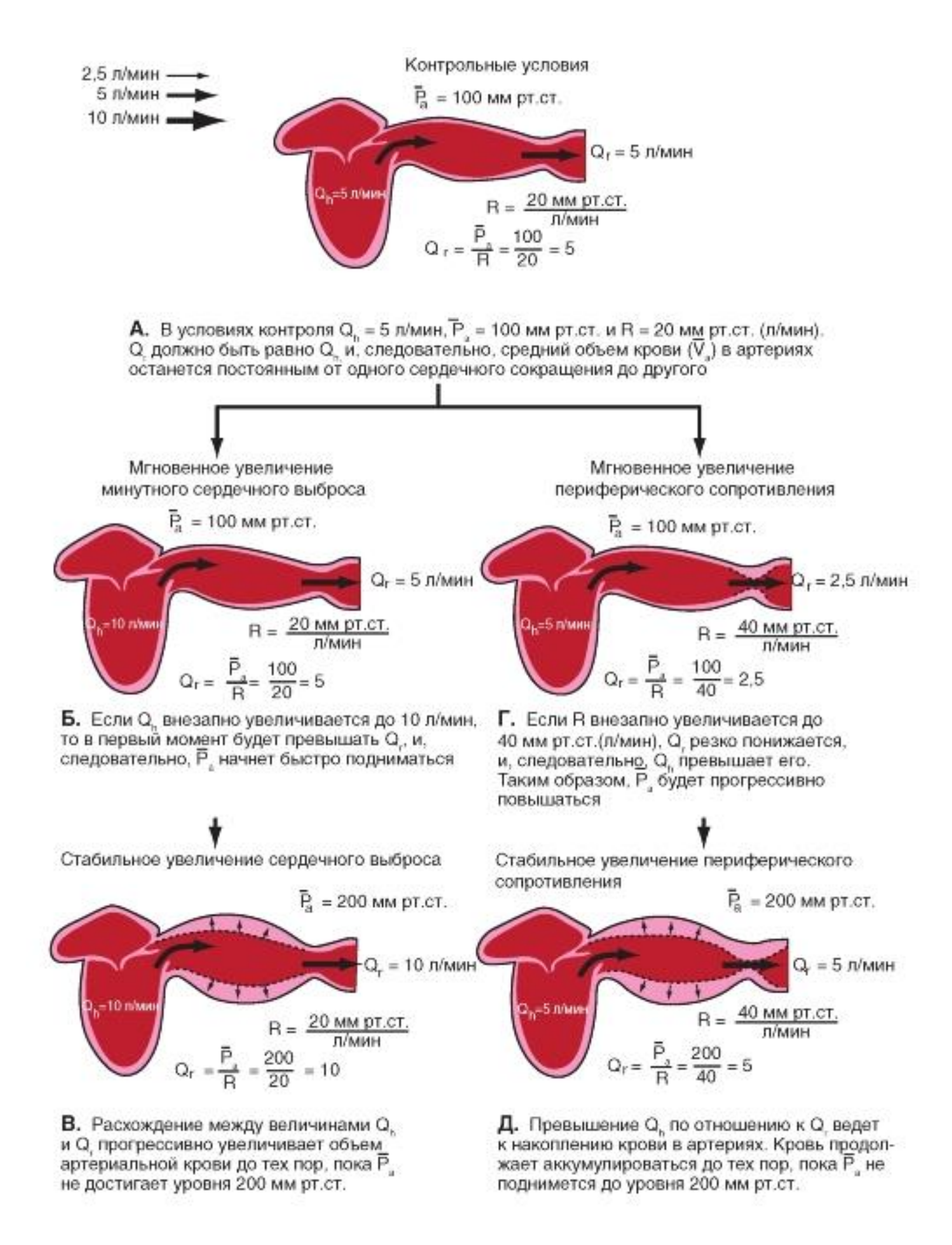
$$d\overline{\mathbf{P}}_a/dt = (Q_h - Q_r)/C_a \,. \qquad (7)$$

Отсюда, P_a повысится, если $Q_h > Q_r$, и понизится, если $Q_h < Q_r$, и останется постоянным, если

$Q_h = Q_r$.

В примере, когда сердечный выброс (Q_h) неожиданно возрос до 10 л/мин, среднее артериальное давление (P_a)продолжает повышаться до тех пор, пока сердечный выброс превосходит скорость оттока крови (Q_r) из артериальной системы. Уравнение (4) показывает, что скорость оттока крови из артериальной системы не достигнет 10 л/мин до тех пор, пока среднее артериальное давление не достигнет уровня 200 мм рт.ст., и так долго пока периферическое сопротивление (R) останется постоянным и равным 20 мм рт.ст.(л/мин). Отсюда, по мере того, как среднее артериальное давление приближается к 200 мм рт.ст., скорость оттока крови из артериальной системы будет полностью равна сердечному выбросу, и среднее артериальное давление будет подниматься очень медленно. Но, если сердечный выброс возрастает первично, он значительно превосходит скорость оттока крови из артериальной системы и, следовательно, среднее артериальное давление резко увеличивается.

Рис. 6-69. Взаимосвязь среднего артериального давления со скоростью притока крови в артериальную систему из сердца *(Q_h),* скоростью оттока крови из артериальной системы (Q_r) и периферическим сопротивлением (R) в контрольных условиях (А) в ответ на увеличение сердечного выброса (Б и В) и в ответ на увеличение периферического сопротивления (Г и Д)



Измерение артериального давления

В больничных отделениях интенсивной терапии существует возможность введения игл или катетеров в периферические артерии пациентов, и артериальное кровяное давление может в этом случае измерятьсяпрямым способом с помощью тензометрических датчиков. В обычных условиях, однако, кровяное давление определяется непрямым способом с помощью сфигмоманометра. Данный прибор состоит из относительно жесткой манжеты, сделанной обычно из плотного материала, внутри которой находится резиновый надувной вкладыш. Манжетой охватывают конечность (обычно плечо); надувной вкладыш оказывается прямо над артерией, которая будет подвергнута сдавливанию. Артерия пережимается в результате надувания резинового вкладыша с помощью резиновой груши для нагнетания воздуха до величины, превосходящей артериальное систолическое давление. Давление воздуха в надувном вкладыше измеряется при помощи ртутного или анероидного манометра. Давление в надувном вкладыше снижается со скоростью 2-3 мм рт.ст. в сунду через игольчатый клапан в надувной груше.

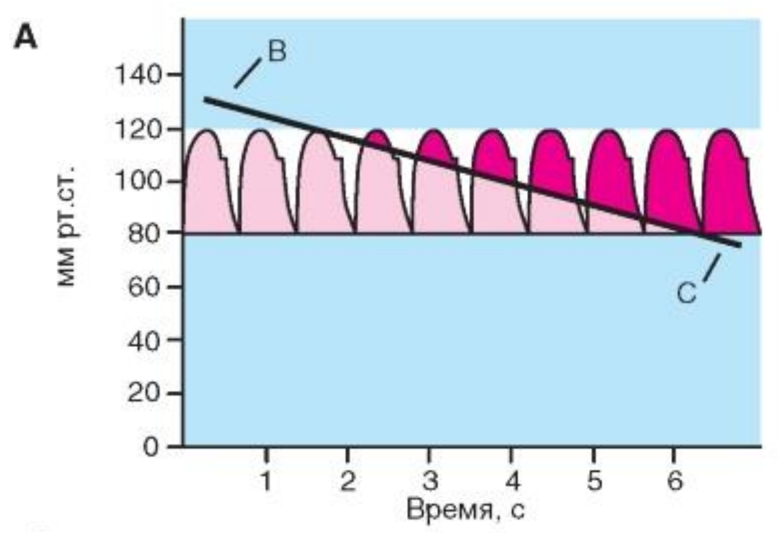
Когда показатели кровяного давления исследуются в районе предплечья, систолическое давление может быть определено путем пальпации лучевой артерии на запястье (метод пальпации). Пока давление в надувном вкладыше превышает уровень систолического давления, пульс не прощупывается. По мере падения давления чуть ниже систолического уровня (рис. 6-70 А) порция крови на пике систолы проходит через плечевую артерию под манжетой, и слабый пульс будет прощупываться на запястье.

Аускультативный метод является более чувствительным и, следовательно, более точным способом измерения систолического давления. Этот метод также позволяет определить уровень диастолического давления. Врач ведет прослушивание при помощи фонендоскопа, приложенного к коже в области локтевого сгиба над плечевой артерией. До тех пор, пока давление в надувном вкладыше превышает систолическое, плечевая артерия перекрыта, и никаких звуков не слышно (рис. 6-70 Б). Когда давление сжатого воздуха в надувном вкладыше падает чуть ниже уровня систолического (120 мм рт.ст. на рис. 6-70 А), небольшая порция крови преодолевает давление в манжете, и появляются слабые, едва слышные звуки при каждом ударе сердца (называемые, тоны Короткова). Давление, при котором отмечается самый первый звук, и представляет собой систолическое давление. Он обычно точно соответствует показателям систолического давления, измеренного прямым способом.

По мере того, как давление сжатого воздуха в манжете продолжает снижаться, большие порции крови проникают под манжету при каждом сокращении сердца, и звуки становятся громче. Когда давление сжатого воздуха приближается к диастолическому, тоны Короткова становятся глуше. Когда же давление сжатого воздуха падает чуть ниже диастолического уровня (80 мм рт.ст. на рис. 6-70 А), звуки исчезают; величина давления в этой точке соответствует диастолическому давлению. Происхождение тонов Короткова обусловлено прерывистыми толчками крови, которая проходит под манжетой и сталкивается со статическим столбом крови ниже манжеты; удар и турбулентность порождают улавливаемые слухом вибрации. Как только давление сжатого воздуха становится меньше диастолического, кровоток в плечевой артерии становится непрерывным, и звуки больше не прослушиваются (рис. 6-70 В).

Рис. 6-70. Измерение артериального кровяного давления при помощи сфигмоманометра

А



Предположим, что артериальное кровяное давление измеряется у пациента, чье кровяное давление равно 120/80 мм рт.ст. Изменение давления в манжете, охватывающей плечо выше локтевого сгиба, представлено на рисунке наклонной линией. Давление в манжете снижают от значений, превышающих 120 мм рт.ст. (точка B), до значения ниже 80 мм рт.ст. (точка C) примерно за 6 с

Б



Когда давление в манжете превосходит систолическое артериальное давление (120 мм рт.ст.), кровь не поступает через участок артерии под манжетой и никаких звуков нельзя услышать с помощью фонендоскопа, расположенного на руке ниже манжеты

В



Когда давление в манжете опускается ниже систолического артериального давления, артериальный кровоток под ней становится непрерывным и никаких звуков не слышно. Когда давление в манжете принимает значение между 120 и 80 мм рт.ст., порции крови при каждом сокращении сердца проходят через участок артерии, лежащий под манжетой, и с помощью фонендоскопа прослушиваются тоны Короткова

Сфигмография

Сфигмография - регистрация движения артериальной стенки под влиянием давления крови при каждом сердечном сокращении (рис. 6-71). Степень деформации сосудов зависит от состояния сосудистой стенки, от величины среднего и пульсового давления и скорости выброса. Колебания давления и объема распространяются по сосудистой системе в виде пульсовой волны, обладающей определенной скоростью. Скорость пульсовой волны (СПВ) гораздо выше, чем скорость кровотока. Пульсовая волна распространяется до артериол стопы за 0,2 с, тогда как частицы крови за это время едва успевают дойти до нисходящей аорты. Скорость распространения пульсовой волны зависит от эластичности и от соотношения толщины стенки к ее радиусу. Чем толще стенка сосуда и жестче, тем больше скорость распространения. СПВ аорты = 4-6 м/с, артерии мышечного типа = 8-12 м/с, а в венах СПВ = 1-2 м/с.

Форму пульсовой волны можно исследовать и путем пальпации. Пальпаторно можно получить важные сведения о функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы.

1. Частоте.

2. Ритмичности.

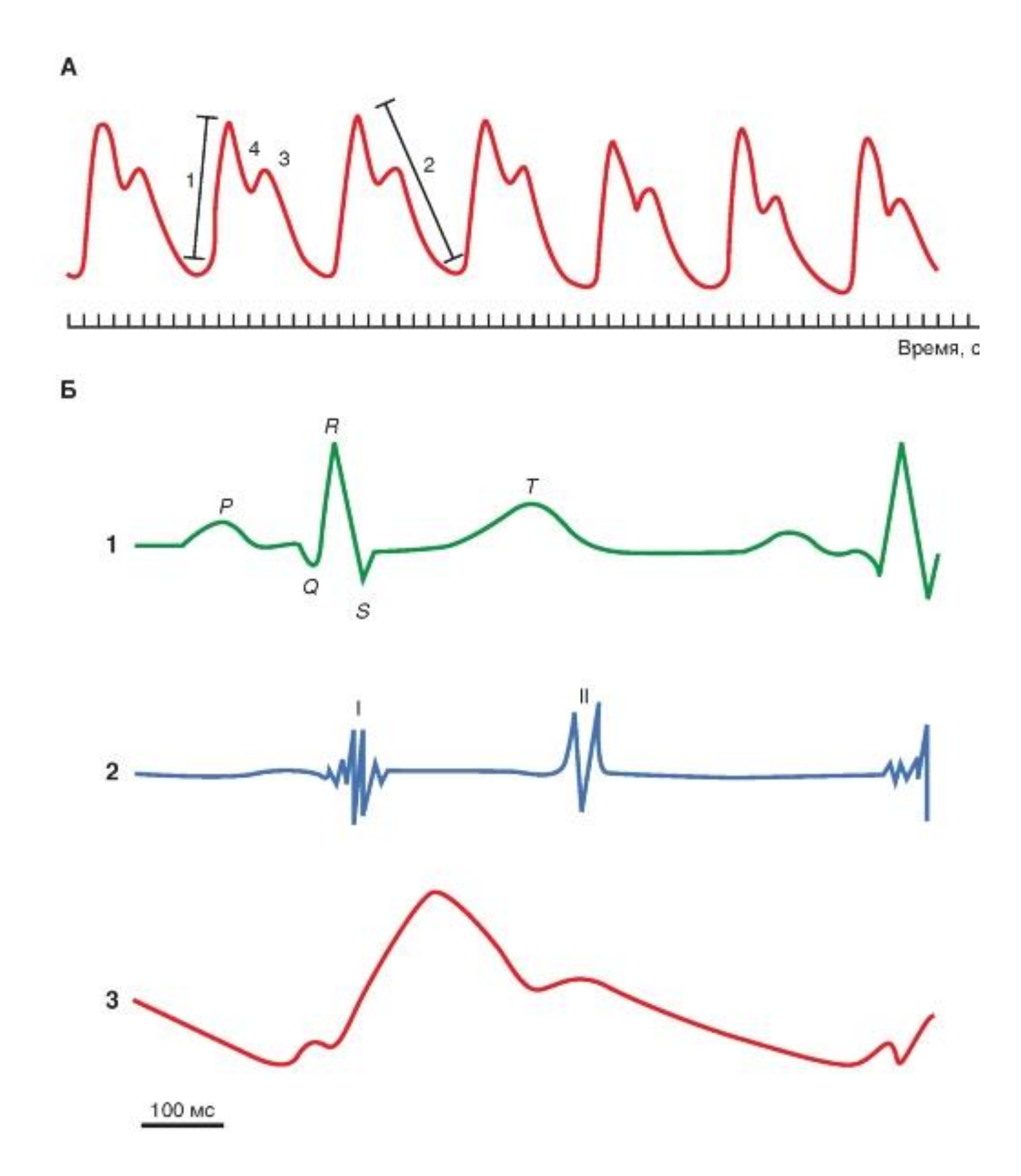
3. Напряженности (величине среднего давления).

4. Высоте (высокий, низкий), что зависит от величины ударного объема, а также эластичности амортизирующих сосудов.

5. Скорости (скорый, медленный). Крутизна нарастания зависит от скорости изменения давления.

Рис. 6-71. Сфигмограмма.

А - сфигмограмма сонной артерии: 1 - анакрота, 2 - катакрота, 3 - дикротический зубец, 4 - инцизура. Б - одновременная запись электрокардиограммы во II стандартном отведении (1), фонокардиограммы (2) и каротидной сфигмограммы (3)



Регуляторная функция эндотелия

Много лет эндотелий капилляров рассматривали как инертный однослойный пласт клеток, который служит исключительно пассивным фильтром, позволяющим проходить воде и малым молекулам через стенку кровеносного сосуда и сохраняющим клетки крови и крупные молекулы (белки) в пределах сосудистого русла. Однако теперь признано, что эндотелий является важным источником веществ, которые вызывают сокращение или расслабление гладкой мышцы сосуда.

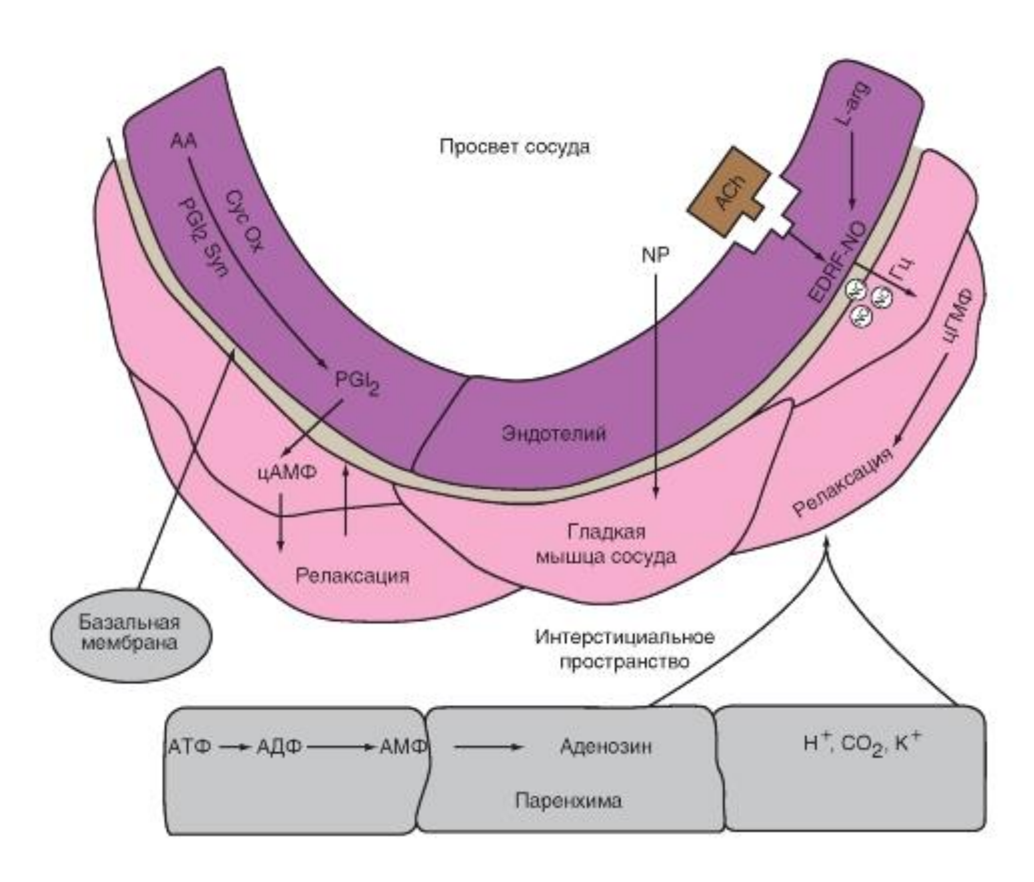
Одно из этих веществ - простациклин. Как показано на рис. 6-72, простациклин может расслаблять гладкую мышцу сосуда путем увеличения концентрации циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Простациклин образуется в эндотелии из арахидоновой кислоты, и процесс катализируется простациклин синтазой. Механизм, по которому запускается синтез простациклина, неизвестен. Однако простациклин может высвобождаться при действии динамической механической силы, действующей на эндотелий сосуда, которую вызывает пульсирующий кровоток *(shear stress).* Основная функция простациклина заключается в ингибировании прилипания тромбоцитов к эндотелию и их агрегации, что предотвращает, соответственно, формирование тромба внутри сосуда.

Гораздо более важное значение эндотелия в расширении сосудов имеет синтез и высвобождениевыделенного из эндотелия фактора релаксации (EDRF) (рис. 6-72), который был идентифицирован как окись азота (NO). Когда эндотелиальные клетки стимулируются ацетилхолином или некоторыми другими веществами (аденозинтрифосфатом [АТФ], брадикинином, серотонином, веществом Р, гистамином), то продуцируется и высвобождается NO. В кровеносных сосудах, из которых эндотелий был механически удален, эти вещества не вызывают вазодилатацию. NO (синтезируемый из L-аргинина) активирует гуанилатциклазу в гладкой мышце сосуда, чтобы увеличить концентрацию циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который вызывает релаксацию, уменьшая концентрацию свободного Ca^{2+} в цитозоле. Высвобождение NO может стимулироваться воздействием динамической механической силы, действующей на эндотелий сосуда, которую взывает пульсирующий кровоток *(shear stress),* а физиологическую роль NO в местной регуляции кровотока предстоит еще определить. Нитропруссид также увеличивает цГМФ, который вызывает вазодилатацию, но он действует непосредственно на сосудистую гладкую мышцу и его действие не опосредовано эндотелием (рис. 6-72). Сосудорасширяющие средства типа аденозина, водородных ионов, CO_2 и калия могут высвобождаться из паренхиматозной ткани и действовать локально на резистивные сосуды (рис. 6-72).

Эндотелий может также синтезировать эндотелин, сильнодействующий сосудосуживающий пептид. Эндотелин может воздействовать на сосудистый тонус и кровяное давление людей и может быть причастным к таким патологическим состояниям, как атеросклероз, легочная гипертензия, застойная сердечная недостаточность и почечная недостаточность.

Рис. 6-72. Опосредованная эндотелием и не опосредованная эндотелием вазодилатация.

Простациклин (PGI_2) образуется в эндотелии из арахидоновой кислоты (АА) при действии циклооксигеназы*(Cyc Ox)* и простациклин синтазы *(PGj_2Syn)* и вызывает релаксацию расположенной рядом васкулярной гладкой мышцы посредством увеличения циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Стимуляция эндотелиальных клеток ацетилхолином *(ACh)* или другими соединениями (смотрите в тексте) приводит к образованию и высвобождению выделенного из эндотелия фактора релаксации *(EDRF),*идентифицированного как окись азота *(NO).* NO стимулирует гуанилатциклазу (ГЦ), что приводит к увеличению циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в гладкой мышце сосуда, и вызывает релаксацию. Сосудорасширяющее вещество нитропруссид (NP) действует непосредственно на гладкую мышцу сосуда. Такие вещества, как аденозин, водородные ионы *(H^+),* CO_2, и ионы калия (K^+) могут появляться в паренхиматозной ткани и вызывать вазодилатацию путем непосредственного воздействия на гладкую мышцу сосуда



Транскапиллярный обмен

Проницаемость капиллярной эндотелиальной стенки не одинакова в разных тканях. Некоторая часть воды проходит через мембраны эндотелиальных клеток капилляров, но большая часть проходит через отверстия (поры) эндотелиальной стенки капилляров. Поры у скелетной и сердечной мышцы имеют диаметры около 4 нм. Щели (поры), немногочисленны и составляют только приблизительно 0,02% площади капиллярной поверхности. В капиллярах мозга, где гематоэнцефалический барьер блокирует поступление многих небольших молекул, поры отсутствуют.

В дополнение к щелям, некоторые из более пористых капилляров (например, в почке, кишечнике) содержатфенестрации от 20 до 100 нм в ширину, в то время как другие (например, в печени) имеют прерывистый эндотелий. Фенестрации и прерывистый эндотелий допускают транспорт молекул, которые являются слишком большими, чтобы пройти через щели между клетками эндотелия. Направление и величина перемещения воды через капиллярную стенку может быть определена алгебраической суммой трансмембранного гидростатического и трансмембранного осмотического давления. Увеличение интракапиллярного гидростатического давления способствует движению жидкости из сосуда в интерстициальное пространство, в то время как увеличение концентрации осмотически активных частиц внутри сосуда способствует движению жидкости в сосуды из интерстициального пространства.

Гидростатическое давление является основной силой фильтрации в капиллярах. Капиллярное гидростатическое давление (P_c) в разных тканях различно. Средние значения, полученные прямыми измерениями в коже людей, составляют приблизительно 32 мм рт.ст. в артериальном конце капилляров и 15 мм рт.ст. в венозном конце капилляров на уровне сердца (рис. 6-73). Давление

ткани, или более точно давление интерстициальной жидкости (P_i) вне капилляров, противодействует капиллярной фильтрации. P_c - P_i создает движущую силу для фильтрации. В нормальном (при отсутствии отеков) состоянии P_i близко к нулю, так что гидростатическую движущую силу по существу представляет P_c.

Отношение между гидростатическим давлением и онкотическим давлением и роль этих сил в регулировании транспорта жидкости через капиллярный эндотелий, были детально изложены Starling в 1896 г. и представляют гипотезу Starling. Она может быть выражена уравнением:

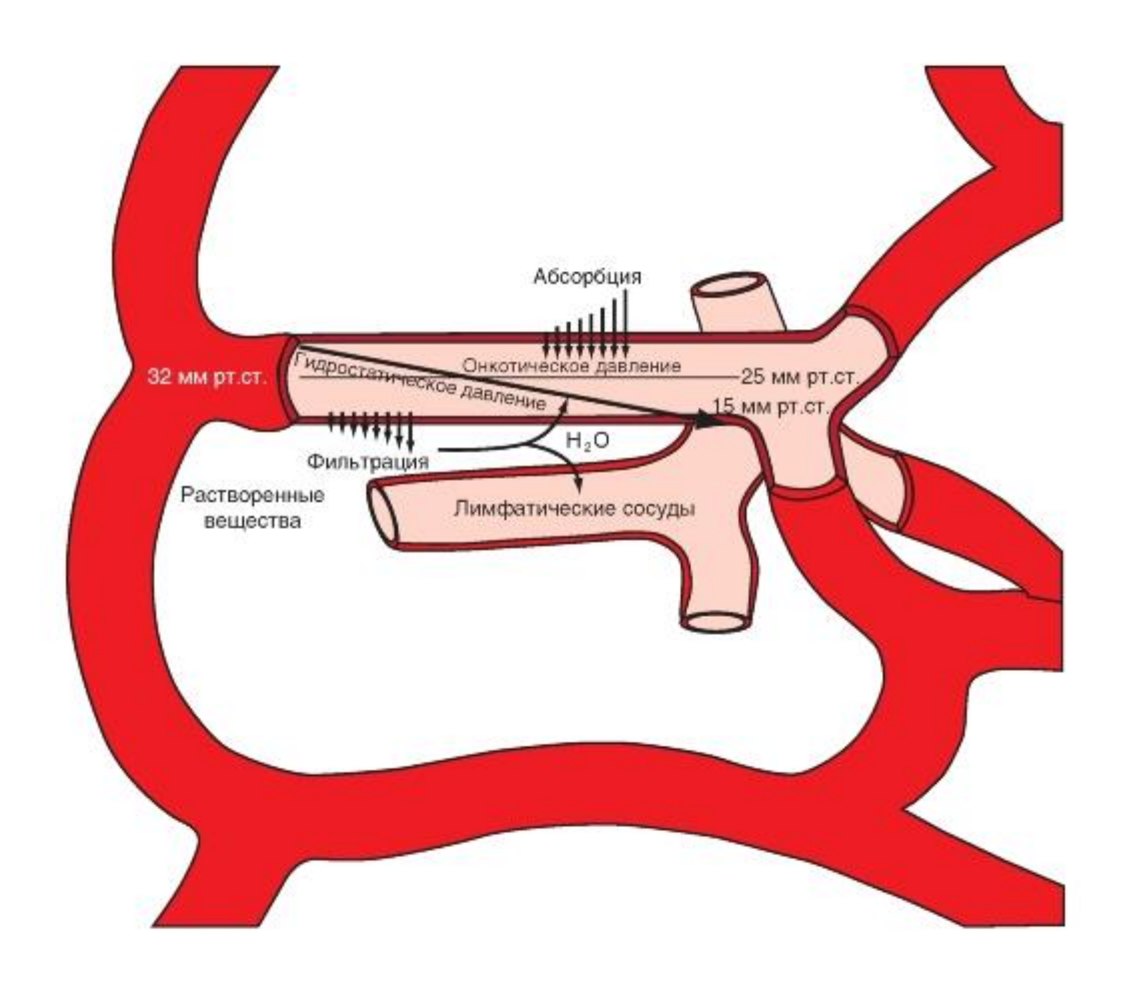
$$Q_f = k[(P_c + \pi_i) - (P_i + \pi_p)] \ ,$$

где Q_f - движение жидкости, P_c - гидростатическое давление в капилляре, P_i - гидростатическое давление интерстициальной жидкости, π_p - онкотическое давление плазмы, π_i - онкотическое давление интерстициальной жидкости, k - константа фильтрации для стенки капилляра.

Фильтрация происходит, когда алгебраическая сумма положительна; абсорбция происходит, когда она отрицательна.

Традиционно считалось, что фильтрация происходит в артериальном конце капилляра, а абсорбция в венозном конце из-за градиента гидростатического давления вдоль капилляра. Эта схема подходит только для теоретического капилляра, изображенного на рис. 6-73. Однако прямые наблюдения показали, что многие капилляры только фильтруют, тогда как другие только абсорбируют. В некоторых сосудистых руслах (например, почечный клубочек), гидростатическое давление в капилляре достаточно высокое, в результате чего фильтрация идет по всей длине капилляра. В других сосудистых руслах (например, слизистая оболочка кишечника), гидростатическая и онкотическая силы таковы, что по всему капилляру происходит абсорбция.

Рис. 6-73. Схематическое изображение факторов, ответственных за фильтрацию и абсорбцию через капиллярную стенку, и образование лимфы



Электромеханическое сопряжение в гладких мышцах сосудов

Гладкомышечные клетки сосудов содержат большое количество тонких (актиновых) филаментов и сравнительно малое количество толстых (миозиновых) филаментов. Эти филаменты выстроены вдоль длинной оси клетки, но они не формируют видимых саркомеров с поперечными полосами. Однако полагают, что в этой ткани действует механизм скольжения филаментов, и фосфорилирование поперечных мостиков регулирует скорость их цикличной работы. По сравнению со скелетной мышцей, гладкая мышца сокращается более медленно, развивает большую силу, которая может сохраняться в течение длительного периода времени при низком потреблении аденозинтрифосфата (АТФ) и работает в большом диапазоне длины при физиологических условиях.

Как и в клетках скелетных мышц, взаимодействие между миозином и актином в клетках гладких мышц, приводит к сокращению. Это взаимодействие так же, как и у скелетной мышцы, регулируется внутриклеточной концентрацией Ca^{2+}. Однако молекулярный механизм, посредством которого Ca^{2+}регулирует сокращение, имеет свои отличия. Например, в гладкой мышце отсутствуют тропонин и быстрые натриевые каналы. Повышенная внутриклеточная концентрация Ca^{2+}, которая вызывает сокращение, может наступать за счет поступления кальция через потенциалзависимые кальциевые каналы (электромеханическое сопряжение) и через рецептор-управляемые кальциевые каналы (фармакомеханическое сопряжение) в сарколемме также как и через высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума (рис. 6-74). Клетки

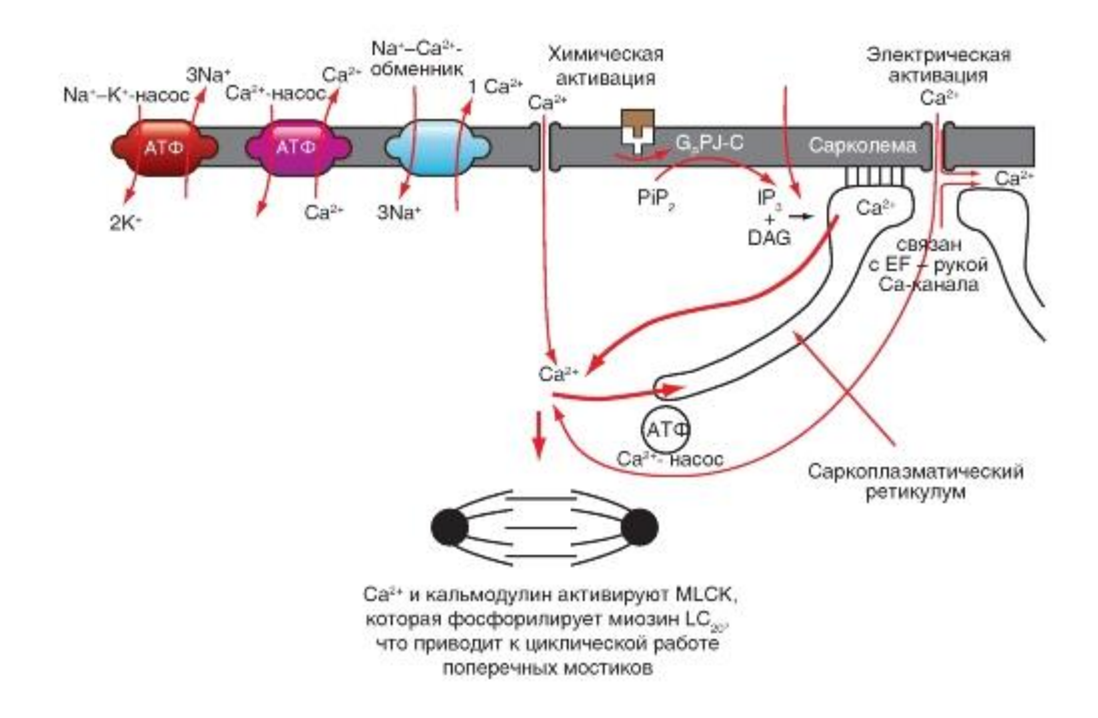
расслабляются, когда свободный внутриклеточный Ca^{2+} (1) закачивается обратно в саркоплазматический ретикулум, (2) откачивается из клетки кальциевым насосом, расположенным в клеточной мембране, и (3) удаляется с помощью Na-Ca-обмен- ника, также расположенного в мембране клетки.

Фармакомеханическое сопряжение является доминирующим механизмом, вызывающим сокращение гладких мышц сосудов. Воздействия, которые вызывают такое сокращение или расслабление, включают в себя такие вещества, как катехоламины, гистамин, ацетилхолин, серотонин, ангиотензин, аденозин, окись азота, CO_2, K^+, H+ и простагландины. Эти вещества активируют рецепторы мембраны гладкой мышцы сосуда. Рецепторы, в свою очередь, активируют фосфолипазу С в реакции, сопряженной с белками, связывающими гуаниновые нуклеотиды (G-белки). Фосфолипаза С гидролизует в мембране фосфатидилинозитол дифосфат, в результате чего образуется диацилглицерол и инозитолтрисфосфат, последний вызывает высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума. Ca^{2+} связывается с кальмодулином, который, в свою очередь, присоединяется к киназе легкой цепи миозина. Этот активированный комплекс Ca^{2+}-кальмодулинмиозинкиназа фосфорилирует легкие цепи (20 000 дальтон) миозина. Фосфорилированная миозинАТФаза затем активируется актином, и получающаяся в результате цикличная работа поперечных мостиков инициирует сокращение.

Локальные гуморальные сдвиги изменяют степень сокращения гладкой мышцы сосуда, а такие факторы, как повышенная температура или повышенный уровень двуокиси углерода, приводят к релаксации этой ткани.

Большинство артерий и вен тела иннервируется исключительно волокнами симпатической нервной системы. Эти нервные волокна вызывают тоническое сокращение гладких мышц стенок кровеносных сосудов. Этот эффект был продемонстрирован при перерезке или охлаждении симпатических нервов, идущих к сосудистому руслу (например, мышцы), что приводит к увеличению кровотока (кровеносные сосуды расслабляются). Как прямая, так и рефлекторная активация симпатических нервов увеличивает сосудистое сопротивление.

Рис. 6-74. Электромеханическое сопряжение в гладкой мышце сосуда. Кальций может входить в клетку через потенциал-управляемые каналы (электромеханическое сопряжение) или через рецепторуправляемые каналы (химическая активация, названная *фармакомеханическим сопряжением)* в сарколемме. Кальций также высвобождается из саркоплазматического ретикулума в ответ на воздействие инозитолтрисфосфата *(IP_3)* и закачивается обратно в саркоплазматический ретикулум кальциевой помпой. Кальций выбрасывается из клетки кальциевой помпой и Na-Ca-обменником. *G_{-p}* - белок, связывающий гуаниновые нуклеотиды; *PI-C* - фосфолипаза С; *PIP_2* - фосфатидилинозитол дифосфат; *DC* - диацилглицерол; *MLCK* - киназа легкой цепи миозина; *LC* - легкая цепь киназы, молекулярная масса 20 000



Аортальная и синокаротидная рефлексогенные зоны

Барорецепторы (или рецепторы давления) являются рецепторами растяжения, которые располагаются в каротидных синусах. Каротидные синусы - это слегка расширенные области внутренних сонных артерий. Барорецепторы также располагаются в дуге аорты (рис. 6-75). Импульсы, которые возникают в каротидном синусе идут вверх по синусному нерву (нерв Геринга) к языкоглоточному нерву и, по последнему, к ядру одиночного пучка *(nucleus of the tractus solitarius* - NTS) продолговатого мозга. NTS является местом центральных проекций хеморецепторов и барорецепторов. Стимуляция NTS приводит к торможению импульсации, идущей по симпатическим нервам к периферическим кровеносным сосудам, в то время как разрушение NTS приводит к вазоконстрикци. Импульсы, которые возникают в барорецепторах дуги аорты, достигают NTS по афферентным волокнам блуждающего нерва. Нервные окончания барорецепторов в стенке каротидного синуса и дуги аорты отвечают на растяжение и деформацию сосуда, вызванную изменениями артериального давления. Частота импульсации в этих нервных окончаниях увеличивается при повышении кровяного давления и уменьшается при снижении кровяного давления. Увеличение частоты импульсации при повышении артериального давления, приводит к торможению прессорных областей, в результате чего происходит периферическая вазодилатация и снижение кровяного давления. Брадикардия, вызванная активацией сердечных ветвей блуждающего нерва, вносит вклад в это снижение кровяного давления.

Барорецепторы каротидного синуса и аорты оказывают не одинаковые по силе эффекты на периферическое сопротивление в ответ на непульсирующие изменения кровяного давления. Барорецепторы каротидного синуса более чувствительны, чем таковые в дуге аорты. Изменение давления в каротидном синусе вызывают большее изменение в системном артериальном давлении, чем такое же изменение давления в дуге аорты. Однако барорецепторы двух зон отвечают одинаково на пульсирующие изменения кровяного давления.

Каротидный синус может быть изолирован вместе с синусным нервом от остальной части кровообращения и перфузироваться от животного-донора или при помощи искусственной системы перфузии. При этих условиях изменения давления в каротидном

синусе связаны с соответствующими изменениями в кровяном давлении животного-донора. Рецепторы в стенке каротидного синуса более чувствительны к регулярным колебаниям давления, чем к поддерживаемому постоянному давлению.

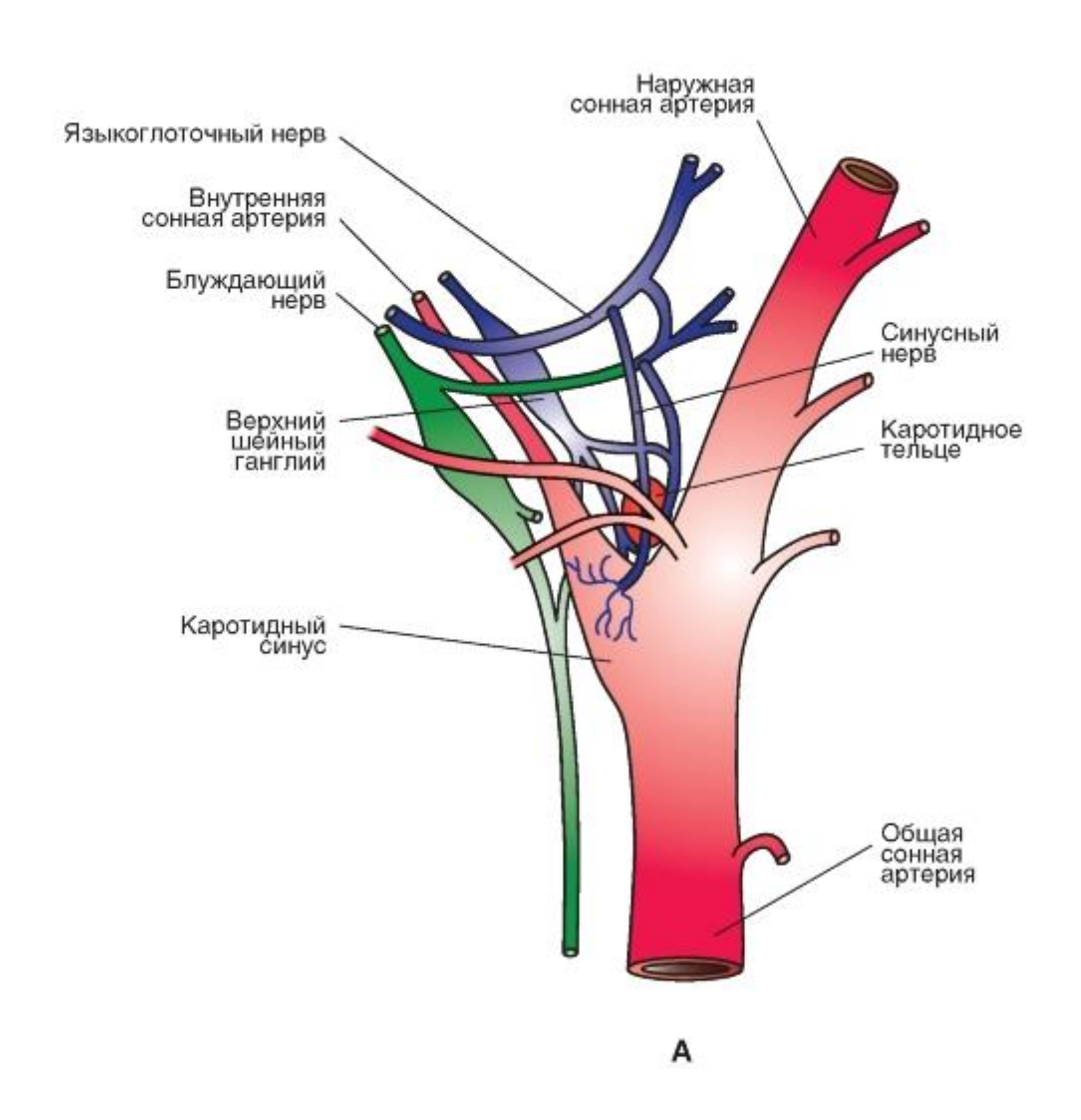
Периферические хеморецепторы. Эти хеморецепторы состоят из небольших, сильно васкуляризированных телец, расположенных в области дуги аорты (аортальные тельца, рис. 6-75 Б, В) и посередине каротидных синусов (каротидные тельца, рис. 6-75 А). Они чувствительны к изменениям в P_{O2}, P_{CO2} и pH крови. Главным образом они принимают участие в регуляции дыхания, и в меньшей степени рефлекторно влияют на сосудодвигательные центры. Уменьшение напряжения O_2 в артериальной крови (P_{O2}) стимулирует хеморецепторы, и увеличивает импульсацию в афферентных нервных волокнах, идущих от каротидных и аортальных телец, возбуждает сосудосуживающие области, что приводит к усилению тонуса резистивных и емкостных сосудов.

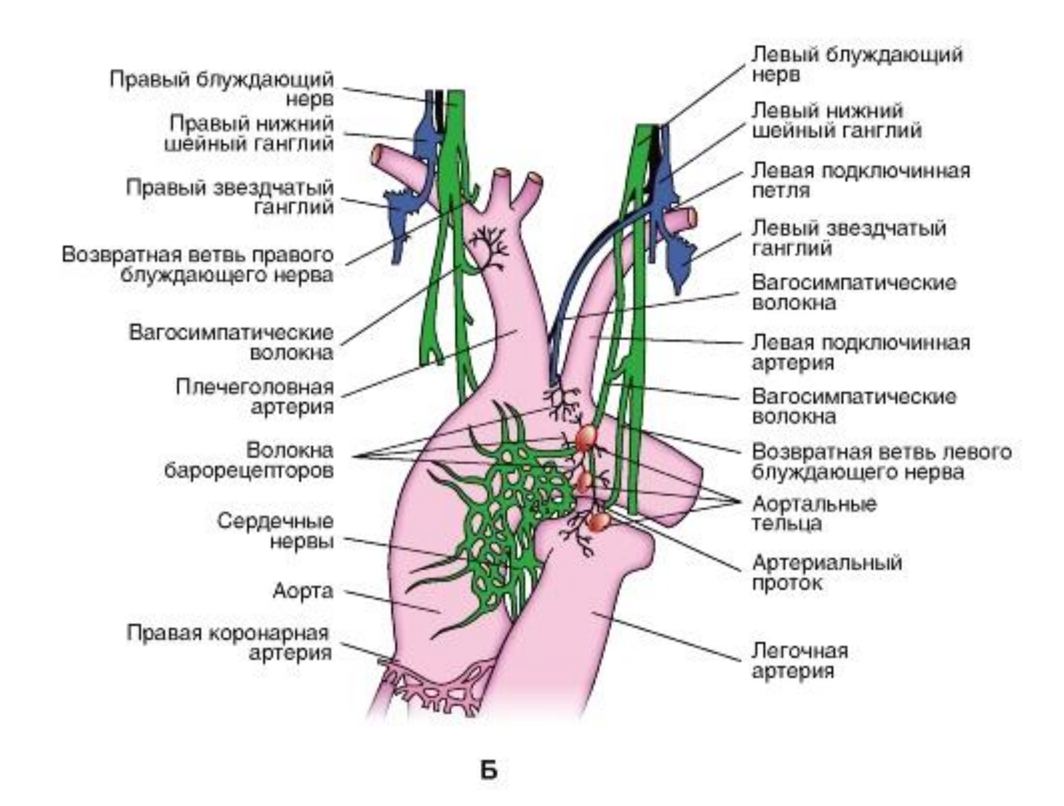
Хеморецепторы также возбуждаются при увеличении напряжения CO_2 в артериальной крови (P_{CO2}) и снижении pH, но возникающий рефлекторный эффект довольно мал по сравнению с эффектом прямого действия гиперкапнии (высокое P_{CO2}) и водородных ионов на сосудодвигательные области продолговатого мозга. Когда одновременно действует гипоксия и гиперкапния, стимуляция хеморецепторов больше, чем сумма двух стимулов при их раздельном действии.

Когда хеморецепторы стимулируются одновременно со стимуляцией барорецепторов (понижением давления в области расположения барорецепторов), то раздражение хеморецепторов вызывает сужение переферических сосудов. Однако, когда барорецепторы и хеморецепторы стимулируются одновременно (например при высоком давлении в каротидном синусе и низком P_{O2}), преобладают влияния с барорецепторов.

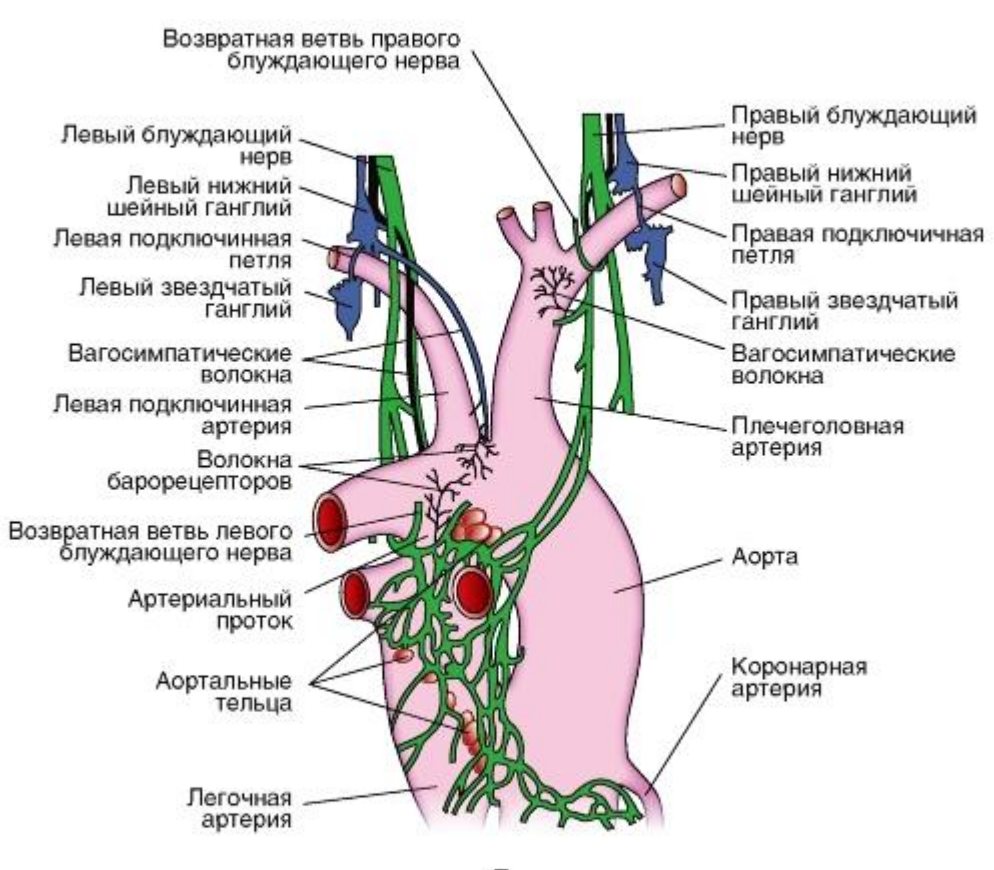
Рис. 6-75. Артериальные барорецепторы.

А - схематическое изображение каротидного синуса и каротидного тельца и их иннервации у собаки. Б - вид спереди дуги аорты, показывающий иннервацию аортальных телец и барорецепторов у собаки. В - вид сзади дуги аорты, показывающий иннервацию аортальных телец и барорецепторов у собаки


Наружная
сонная артерия
Языкоглоточный нерв
Внутренняя
сонная артерия
Блуждающий
нерв
Синусный
нерв
Верхний
шейный
ганглий
Каротидное
тельце
Каротидный
синус
Общая
сонная
артерия
А


Правый блуждающий нерв
Правый нижний шейный ганглий
Правый звездчатый ганглий
Возвратная ветвь правого блуждающего нерва
Вагосимпатические волокна
Плечеголовная артерия
Волокна барорецепторов
Сердечные нервы
Аорта
Правая коронарная артерия
Левый блуждающий нерв
Левый нижний шейный ганглий
Левая подключинная петля
Левый звездчатый ганглий
Вагосимпатические волокна
Левая подключинная артерия
Вагосимпатические волокна
Возвратная ветвь левого блуждающего нерва
Аортальные тельца
Артериальный проток
Легочная артерия

Б

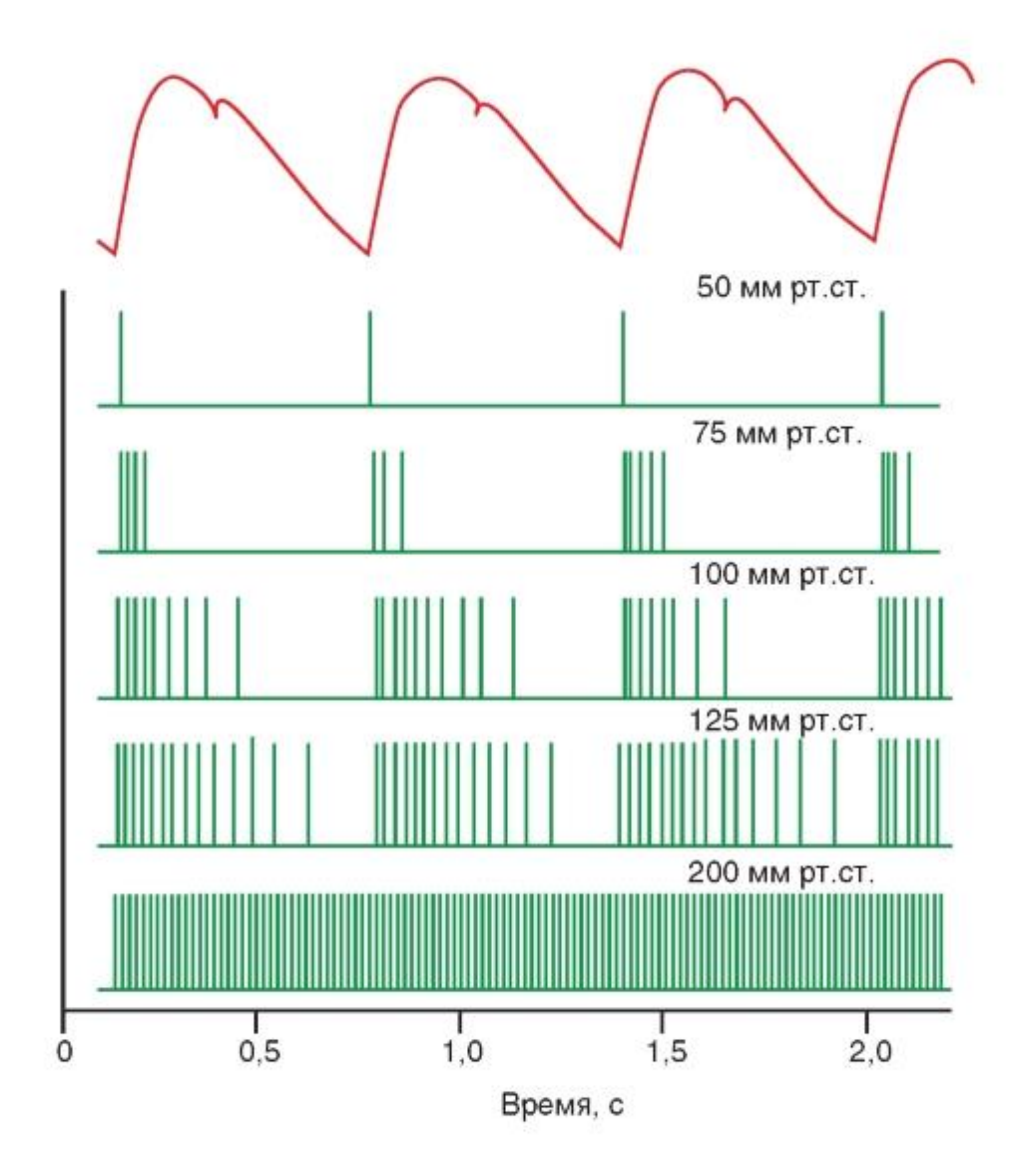

Возвратная ветвь правого блуждающего нерва
Левый блуждающий нерв
Левый нижний шейный ганглий
Левая подключинная петля
Левый звездчатый ганглий
Вагосимпатические волокна
Левая подключинная артерия
Волокна барорецепторов
Возвратная ветвь левого блуждающего нерва
Артериальный проток
Аортальные тельца
Легочная артерия
Правый блуждающий нерв
Правый нижний шейный ганглий
Правая подключичная петля
Правый звездчатый ганглий
Вагосимпатические волокна
Плечеголовная артерия
Аорта
Коронарная артерия

В

Зависимость импульсации синусного нерва от параметров артериального давления

Каротидный синус может быть изолирован вместе с синусным нервом от остальной части кровообращения и перфузироваться от животного-донора или при помощи искусственной системы перфузии. При этих условиях изменения давления в каротидном синусе связаны с соответствующими изменениями в кровяном давлении животного-донора. Рецепторы в стенке каротидного синуса более чувствительны к регулярным колебаниям давления, чем к поддерживаемому постоянному давлению. Это иллюстрируется на рис. 6-76, на котором показано, что в условиях нормального среднего давления крови (приблизительно 100 мм рт.ст.) при повышении давления во время ранней систолы возникает разряд импульсов, регистрируемых от единичного волокна синусного нерва, и только несколько спайков наблюдается в течение поздней систолы и ранней диастолы. При более низких величинах давления, эти фазные изменения даже более заметны, но суммарная частота разряда снижена. Порог кровяного давления для возникновения импульсации в синусных нервах приблизительно равен 50 мм рт.ст., а максимальная непрерывная импульсация происходит при значениях давления порядка 200 мм рт.ст. Так как барорецепторы проявляют некоторую степень адаптации, то их ответ при любом уровне среднего артериального давления более значителен при большом, чем при малом пульсовом давлении. Если пульсовое давление в каротидных синусах снизить воздушной камерой, а среднее давление оставить постоянным, частота электрических импульсов, зарегистрированных от синусного нервного волокна, уменьшается, а системное артериальное давление увеличивается.

Рис. 6-76. Взаимоотношение фазного аортального кровяного давления и импульсации единичного афферентного нервного волокна, идущего от каротидного синуса, при различных уровнях среднего артериального давления



Соотношение местных и центральных механизмов регуляции сосудистого тонуса

Двойное управление периферическими сосудами, за счет местных и центральных механизмов, вызывает ряд регуляторных сосудистых реакций, которые дают возможность направлять кровоток в те части организма, где он более всего необходим, и ограничивать в тех областях, которые имеют в нем меньшую потребность. В некоторых тканях влияние центральных и местных механизмов постоянно, в других тканях их соотношение изменчиво и зависит от степени активности этой ткани.

В мозге и сердце, которые являются жизненно важными органами с ограниченной устойчивостью к недостаточному кровоснабжению, доминируют местные механизмы регуляции кровотока. Например, массированный разряд по симпатическим нервам из сосудосуживающей области, который может происходить при тяжелой, острой кровопотере, оказывает незначительное влияние на резистивные сосуды мозга и сердца, в то время как кровеносные сосуды кожи, почек и внутренних органов сильно суживаются.

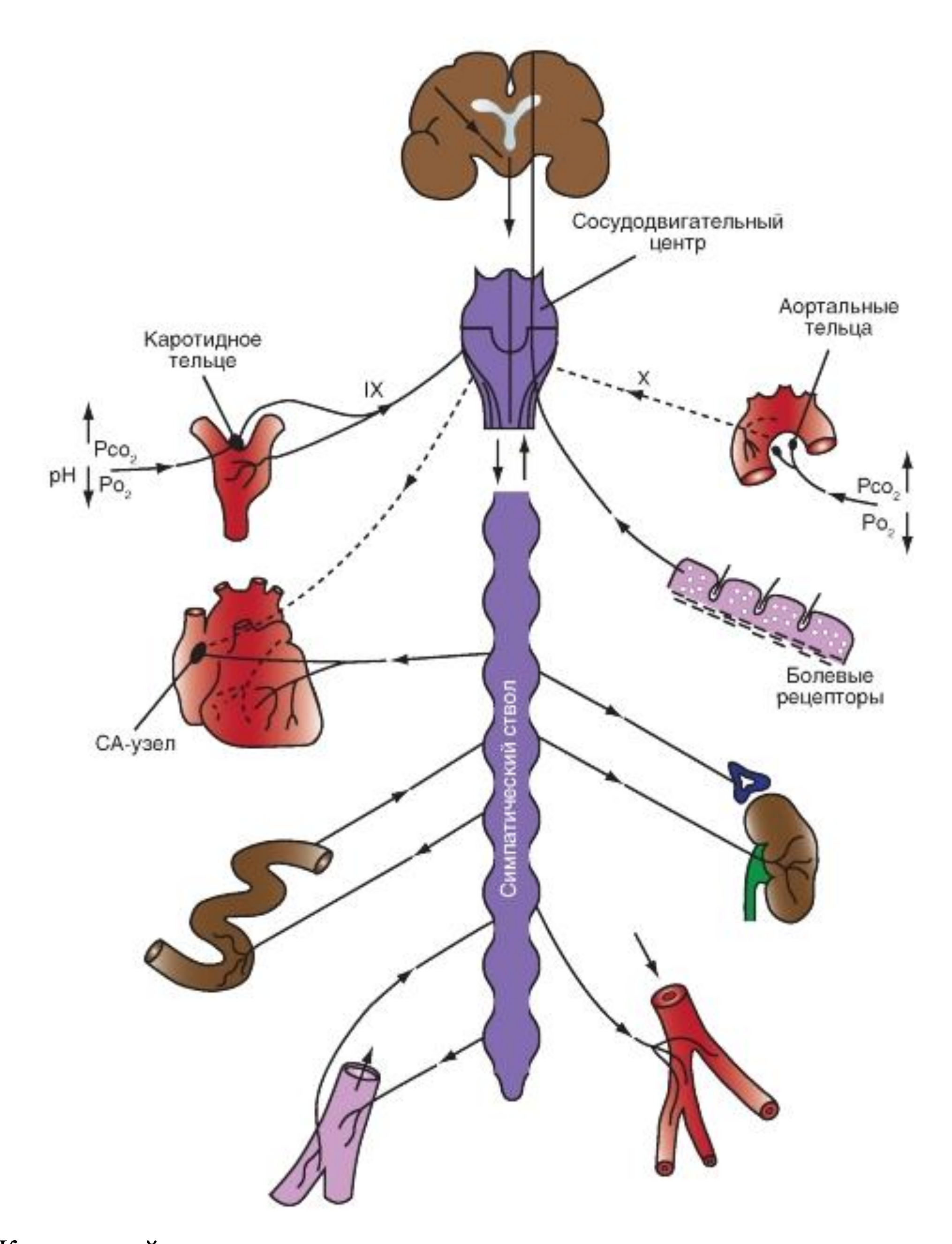
В коже преобладает центральная регуляция сосудов. Сосуды кожи не только принимают активное участие в генерализованной сосудосуживающей реакции, но они также селективно отвечают на приходящие из гипоталамуса стимулы, и содействуют потере или сохранению тепла, что необходимо для регуляции температуры тела. Тем не менее местная регуляция может проявляться при локальных изменениях температуры, что

может модифицировать или подавлять центральное влияние на резистивные и емкостные сосуды.

В скелетных мышцах взаимодействуют центральные и местные механизмы регуляции. В скелетной мышце, находящейся в состоянии покоя, доминирует нервная регуляция (сосудосуживающий тонус), что можно обнаружить по значительному увеличению кровотока, который происходит сразу же после перерезки симпатических нервов, идущих к ткани. При ожидании и в начале физических упражнений, например бега, в мышцах ног увеличивается кровоток. После начала физической нагрузки местные механизмы регуляции кровотока контроль берут на себя, и в работающих мышцах происходит вазодилатация из-за местного увеличения метаболитов. Вазоконстрикция происходит в неработающих тканях в результате генерализованного разряда в симпатических нервах. Однако действие импульсов, приводящих к сужению сосудов, которые достигают резистивных сосудов работающих мышц, подавляется местным метаболическим влиянием. Действие этого механизма двойного контроля, таким образом, обеспечивает увеличение кровотока, где это требуется, и снижает кровоток в относительно неактивных областях. Подобных эффектов можно достичь, увеличивая P_{CO2}. Обычно гипервентиляция, связанная с физической нагрузкой, поддерживает P_{CO2}на нормальном уровне. Однако, если увеличить P_{CO2}, то произойдет генерализованная вазоконстрикция из-за возбуждения сосудосуживающей области продолговатого мозга углекислым газом. В работающих мышцах, где концентрация CO_2 самая высокая, гладкие мышцы артериол расслабляются в ответ на местное действие P_{CO2}.

Факторы, которые воздействуют на сосудодвигательный центр и на которые воздействует сам сосудодвигательный центр, представлены на рис. 6-77.

Рис. 6-77. Схема, иллюстрирующая афферентные и эфферентные связи сосудодвигательного центра. IX - языкоглоточный нерв; X - блуждающий нерв



Коронарный кровоток

Главный фактор, ответственный за перфузию миокарда, - аортальное давление, которое, конечно же, создается самим сердцем. Изменения в аортальном давлении, как правило, вызывают направленные в ту же сторону изменения коронарного кровотока. Это частично обусловлено изменениями коронарного перфузионного давления. Другим ведущим фактором в регуляции коронарного кровотока является изменение сопротивления артериол, вызванное изменениями метаболической активности миокарда. Когда метаболическая активность сердца увеличивается, то уменьшается коронарное сопротивление; когда метаболизм сердца снижается, то увеличивается коронарное сопротивление.

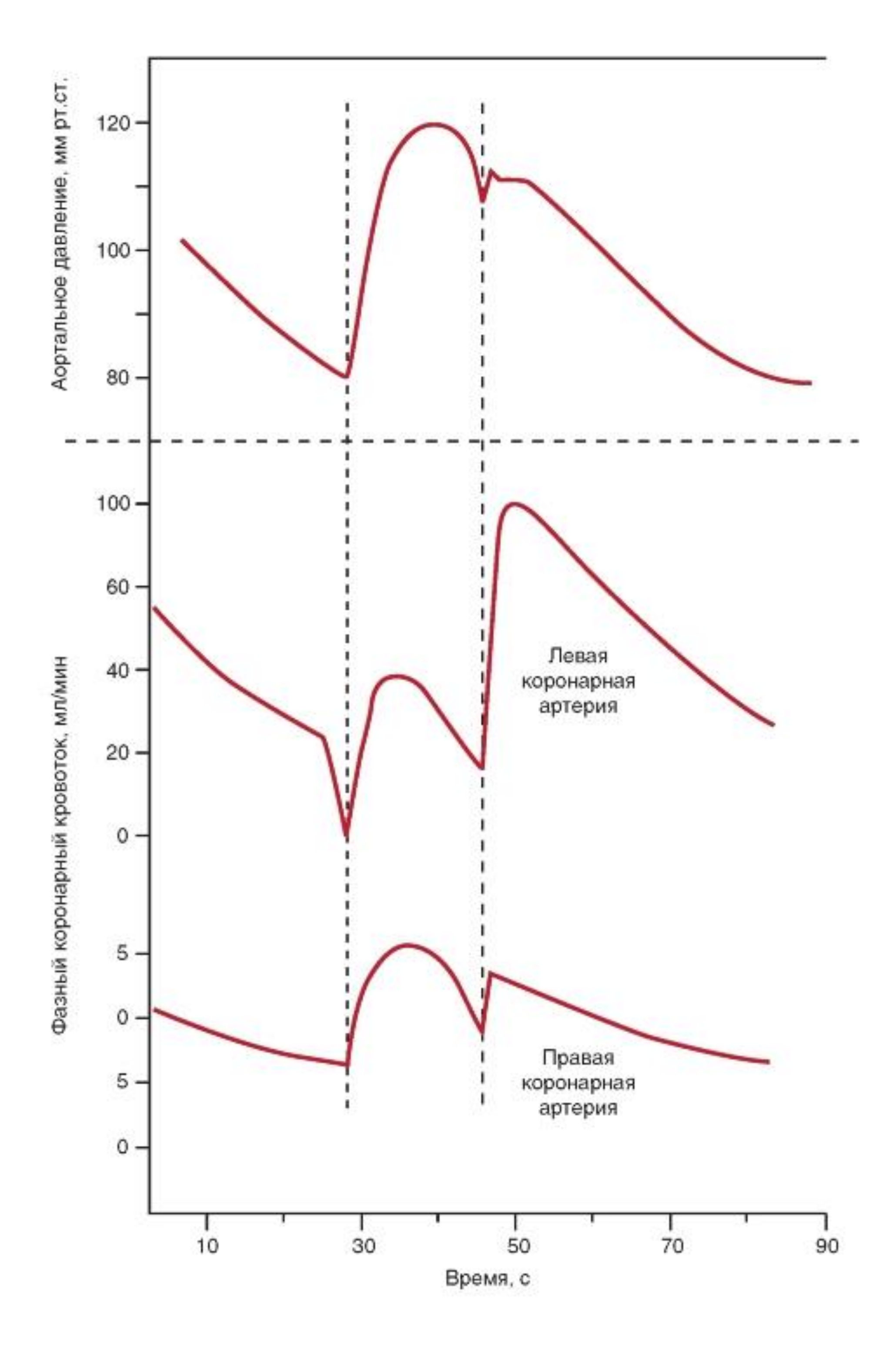
Кроме создания давления, обеспечивающего движение крови по коронарным сосудам, сердце также влияет на свое кровоснабжение эффектом сдавливания сокращающимся миокардом проходящих через него кровеносных сосудов (внесосудистое сжатие, или экстракоронарное сопротивление). Эта сила настолько велика в течение ранней систолы желудочков, что кровоток, измеренный в крупной коронарной артерии, которая снабжает левый желудочек, на короткий промежуток времени меняет свое

направление. Максимальный приток крови из левой коронарной артерии происходит в ранней диастоле, когда желудочки расслабились, а внесосудистое сжатие коронарных сосудов фактически отсутствует. Такая структура кровоснабжения видна на кривой фазного коронарного кровотока для левой коронарной артерии (рис. 6-78). После начальной реверсии в ранней систоле, кровоток в левой коронарной артерии следует за аортальным давлением до ранней диастолы, здесь он резко повышается, а затем медленно снижается, по мере того как аортальное давление падает в течение оставшегося периода диастолы.

Давление внутри миокарда левого желудочка - самое большое в области эндокарда и самое низкое - у эпикарда. Однако, при нормальных условиях, этот градиент давления не нарушает эндокардиальный кровоток, потому что больший кровоток к эндокарду в течение диастолы компенсируется большим кровотоком к эпикарду в течение систолы. Так как внесосудистое сжатие самое большое в области эндокардиальной поверхности желудочка, то равенство эпикардиального и эндокардиального кровотока объясняется тем, что тонус резистивных сосудов эндокарда меньше, чем тонус эпикардиальных сосудов.

Картина кровотока в правой коронарной артерии подобна таковой в левой коронарной артерии (рис. 6-78). Однако из-за более низкого давления, развиваемого во время систолы тонким правым желудочком, в ранней систоле кровоток не меняет направления. Следовательно, систолический кровоток здесь составляет намного большую долю от общего коронарного кровотока, чем это имеет место в левой коронарной артерии.

Рис. 6-78. Фазное изменение коронарного кровотока в левой и правой коронарных артериях в течение сердечного цикла



Метаболическая регуляция коронарного кровотока

Наиболее важная характеристика коронарного кровообращения - связь уровеня метаболической активности миокарда с величиной коронарного кровотока. Эта взаимосвязь также обнаружена у денервированного или полностью изолированного сердца, находящегося как в состоянии ритмического сокращения, так и в состоянии фибрилляции.

Пока механизм, по которому осуществляется связь между интенсивностью метаболизма сердца и коронарным кровотоком, остается неустановленным. Однако обнаружено, что уменьшение отношения снабжения кислородом к потребности в кислороде (произведено ли это уменьшением доставки кислорода или увеличением

потребности в кислороде) приводит к высвобождению сосудорасширяющего вещества из миокарда в интерстициальную жидкость, которое снижает тонус коронарных сосудов сопротивления. Снижение содержания кислорода в артериальной крови или снижение коронарного кровотока, или все вместе, или же увеличение интенсивности метаболизма - уменьшают отношение снабжения к потребности в кислороде. В ответ на уменьшение отношения снабжения к потребности в кислороде, высвобождается сосудорасширяющее вещество, например аденозин. Это вещество расширяет артериолы и, таким образом, регулирует доставку кислорода в соответствии с потребностью в нем. Уменьшение потребности в кислороде снижает высвобождение вазодилататора и делает возможным усиление базального тонуса.

Многие вещества, которые носят общее название метаболитов, предлагались в качестве медиаторов вазодилатации, наблюдаемой при усилении работы сердца. Накопление вазоактивных метаболитов может также отвечать за реактивную гиперемию, потому что продолжительность повышенного коронарного кровотока после снятия окклюзии у пережатого на непродолжительное время сосуда, в определенных пределах пропорциональна длительности периода окклюзии. Среди рассматриваемых в качестве медиаторов вазодилатации веществ находятся: CO_2, O_2 (пониженное напряжение O_2), ионы водорода (молочная кислота), ионы калия и аденозин.

Из этих веществ аденозин больше всего удовлетворяет критериям физиологического посредника. Согласно аденозиновой гипотезе, уменьшение напряжения O_2 в миокарде, в связи с низким коронарным кровотоком, гипоксемией или повышенной метаболической активностью, приводит к образованию аденозина в миокарде. Этот нуклеозид проходит через интерстициальную жидкость, достигает коронарных резистивных сосудов вызывает вазодилатацию, активируя аденозиновый рецептор.

Освобождение калия из миокарда может отвечать приблизительно за половину начального снижения коронарного сопротивления. Однако он не может быть ответственным за увеличенный коронарный кровоток, наблюдаемый при длительном усилении метаболической активности миокарда, потому что его высвобождение из сердечной мышцы временно. Существует мало свидетельств того, что CO_2, водородные ионы или O_2 играют значительную *непосредственную* роль в регуляции коронарного кровотока. Факторы, которые изменяют коронарное сосудистое сопротивление, схематически представлены на рис. 6-79.

Рис. 6-79. Схематическое представление факторов, которые увеличивают (+) или уменьшают (-) коронарное сосудистое сопротивление. Внутрисосудистое давление (артериальное кровяное давление) растягивает стенку сосуда



Кровообращение в скелетной мышце

Скорость кровотока в скелетной мышце варьирует в зависимости от сократительной активности ткани и типа мышцы. Кровоток и капиллярная плотность в красной (медленно сокращающейся, с высокими окислительнымм свойствами) мышце больше, чем в белой (быстро сокращающейся, с низкими окислительеыми свойствами) мышце. В покоящейся мышце, прекапиллярные артериолы периодически асинхронно сокращаются и расслабляются. Таким образом, большая часть капиллярного русла не перфузируется. Следовательно, полный кровоток через покоящуюся скелетную мышцу низок (от 1,4 до 4,5 мл/мин/100 г). Во время физической нагрузки происходит релаксация сосудов сопротивления, и кровоток мышцы может увеличиваться в 15-20 раз по сравнению с состоянием покоя. Значение этого увеличения сильно зависит от степени физической нагрузки.

Кровообращение в мышце регулируется нервными и местными факторами. Как и во всех тканях, физические факторы, такие как артериальное давление, давление ткани и вязкость крови, влияют на кровоток в мышце. Однако другой физический фактор выходит на сцену во время физической нагрузки - эффект сдавливания сосудов активной скелетной мышцей. При периодических сокращениях приток крови ограничен, а венозный отток крови увеличен во время каждого непродолжительного сокращения (рис. 6-80). Венозные клапаны предотвращают обратный ток крови в венах между сокращениями и, таким образом, помогают в продвижении крови вперед. При сильных продолжительных сокращениях, например таких, которые происходят в течение физической нагрузки, сосудистое русло может быть сжато до такой степени, при которой кровоток фактически временно останавливается.

Хотя у сосудов сопротивления мышцы высокий уровень базального тонуса, они также обладают тонусом, связанным с непрерывной низкочастотной активностью в симпатических сосудосуживающих нервных волокнах. Фоновая частота импульсации в симпатических сосудосуживающих волокнах весьма низка (приблизительно от 1 до 2 в секунду), а максимальная вазоконстрикция наблюдается при частотах всего 8-10 в секунду).

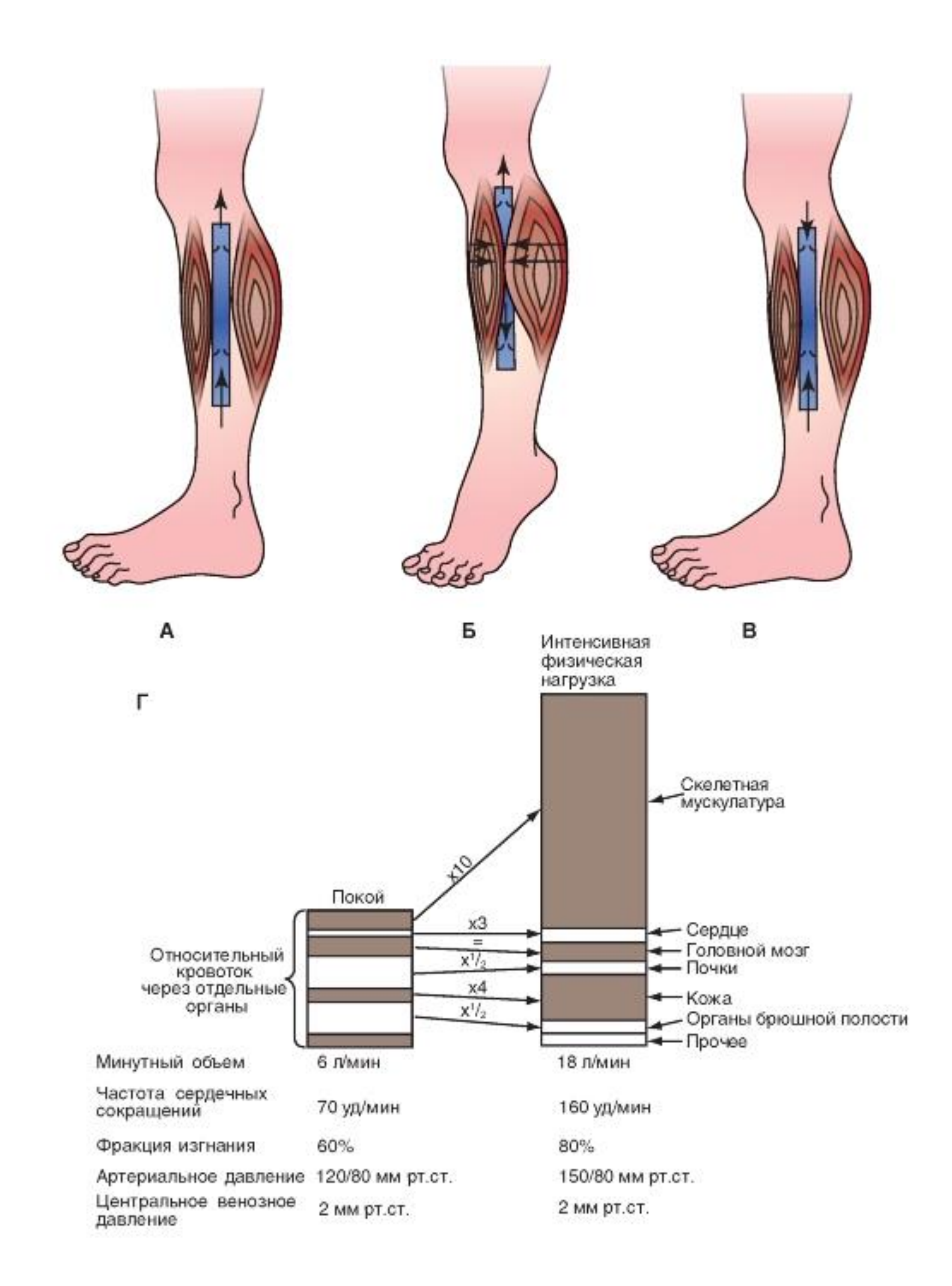
Вазоконстрикция, вызванная раздражением симпатического нерва, происходит за счет высвобождения норадреналина из окончаний нервных волокон. Введение норадреналина в артерию скелетной мышцы вызывает только вазоконстрикцию, в то время как малые дозы адреналина вызывают вазодилатацию, а большие дозы вызывают вазоконстрикцию.

На тоническую активность симпатических нервов оказывают сильное влияние рефлексы с барорецепторов. Увеличение давления в каротидном синусе приводит к расширению сосудистого русла мышцы, а уменьшение давления в каротидном синусе вызывает вазоконстрикцию. При высоком симпатическом сосудосуживающем тонусе уменьшение кровотока, связанное с окклюзией общих сонных артерий, - незначительное, а увеличение после снятия окклюзии - большое. Вазодилатация, вызванная раздражением барорецепторов, обусловлена торможением симпатической сосудосуживающей активности.

Сосуды сопротивления мышцы вносят существенный вклад в поддержание кровяного давления, потому что скелетные мышцы составляют большую часть массы тела, и, следовательно, сосудистая сеть мышц является самым большим сосудистым руслом. Поэтому участие ее сосудов сопротивления в сосудистых рефлексах имеет важное значение в поддержании постоянства артериального кровяного давления.

Рис. 6-80. Кровообращение в скелетной мышце. Мышечный «насос», способствующий венозному возврату крови из ног.

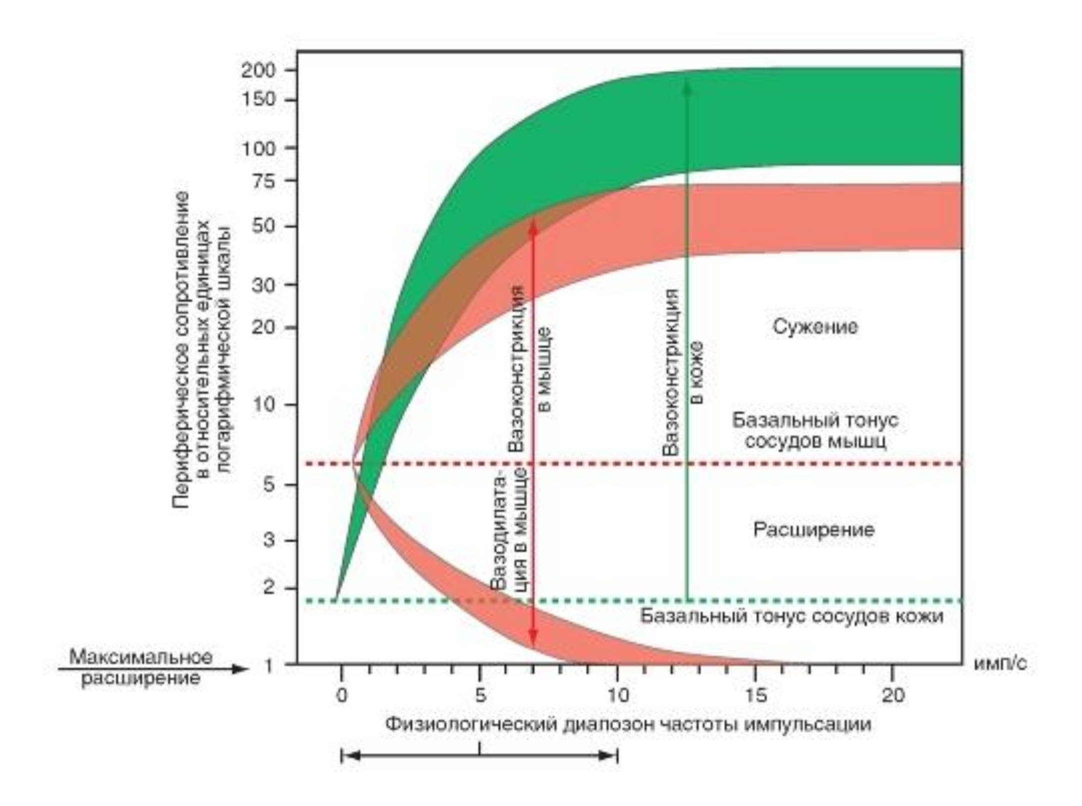
А - при неподвижном стоянии венозные клапаны открыты и кровь течет вверх к сердцу в силу давления, производимого сердцем и передаваемого через капилляры к венам из артериальной части сосудистой системы. Б - сокращение мышцы сжимает вену так, что увеличенное давление в вене продвигает кровь по направлению к грудной клетке через верхний клапан, и закрывает нижний клапан в несжатом сегменте вены чуть ниже области мышечного сжатия. В - сразу после расслабления мышцы, давление в венозном сегменте, который был до этого сжат, падает и изменение направления градиента давления приводит к закрытию верхнего клапана. Клапан ниже сегмента, который был до этого сжат, открывается, потому что давление ниже клапана превышает давление выше клапана. Сегмент вены тогда заполняется кровью, идущей от стопы. Поскольку кровь продолжает поступать от стопы, то давление в сегменте, который был до этого сжат, повышается. Когда оно превысит давление выше верхнего клапана, то этот клапан открывается и создается непрерывный поток, как это показано на А. Г - реакция сердечно-сосудистой системы на значительные физические нагрузки



Регуляция кровоснабжения в скелетной мышце

В работающей мышце кровоток регулируется метаболическими факторами. В покоящейся мышце преобладают влияния нервной системы и тонус, обусловленный нервными влияниями, накладывается на базальный тонус, имеющий не нейрогенную природу (рис. 6-81). Перерезка симпатических нервов, идущих к сосудам мышц, устраняет нервную составляющую сосудистого тонуса и демаскирует собственный базальный тонус кровеносных сосудов. Нервные и местные механизмы регуляции кровотока противостоят друг другу, но во время мышечного сокращения преобладает местный сосудорасширяющий механизм. Однако во время физической нагрузки, сильное возбуждение симпатического нерва несколько снижает вазодилатацию, вызванную локальным высвобождением метаболитов.

Рис. 6-81. Местные механизмы регуляции кровообращение в скелетной мышце. Базальный тонус и диапазон ответа сосудов сопротивления в мышце (пунктирные линии) и коже (затененная область) на стимуляцию и перерезку симпатических нервов. Периферическое сопротивление представлено в логарифмической шкале



Реакция сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку

Основные изменения деятельности сосудистой системы при продолжительной физической нагрузке происходят в сосудах работающих мышц. Местное образование вазоактивных метаболитов значительно расширяет резистивные сосуды. Калий является одним из сосудорасширяющих веществ, выделяемых сокращающейся мышцей. Другими факторами, влияющими на этот процесс, может быть выработка аденозина и снижение уровня pH. Локальное накопление метаболитов вызывает расслабление конечных артериол. В результате кровоснабжение в мышце может увеличиться в 15-20 раз по сравнению с уровнем кровотока в мышце в состоянии покоя. Расширение прекапиллярных сосудов работающих мышц вазодилататорами происходит сразу после начала выполнения физических упражнений. Уменьшение общего периферического сопротивления позволяет сердцу прокачивать больше крови с меньшей нагрузкой для сердца и с большей эффективностью.

В состоянии покоя только небольшой процент всех капилляров наполняется кровью и вовлекается в работу сердечно-сосудистой системы, тогда как в активно сокращающейся мышце все или почти все капилляры наполнены движущейся кровью (капиллярное выравнивание). Поверхность, на которой происходит газообмен, водообмен и обмен растворенных в воде веществ, увеличивается во много раз. Сокращающаяся мышца активно извлекает O_2 из протекающей через нее крови и, таким образом, увеличивает разницу в содержании кислорода в артериальной и венозной крови (рис. 6-82). Высвобождению O_2 из крови способствует сдвиг в кривой диссоциации оксигемоглобина во время выполнения упражнений. При физической нагрузке высокая концентрация CO_2 и образование молочной кислоты снижают уровень pH. Это уменьшение pH плюс увеличение температуры в сокращающейся мышце производит сдвиг вправо в кривой диссоциации оксигемоглобина. Поэтому при любом заданном

парциальном давлении кислорода в эритроцитах гемоглобином удерживается меньше кислорода и, следовательно, больше кислорода попадает в ткани.

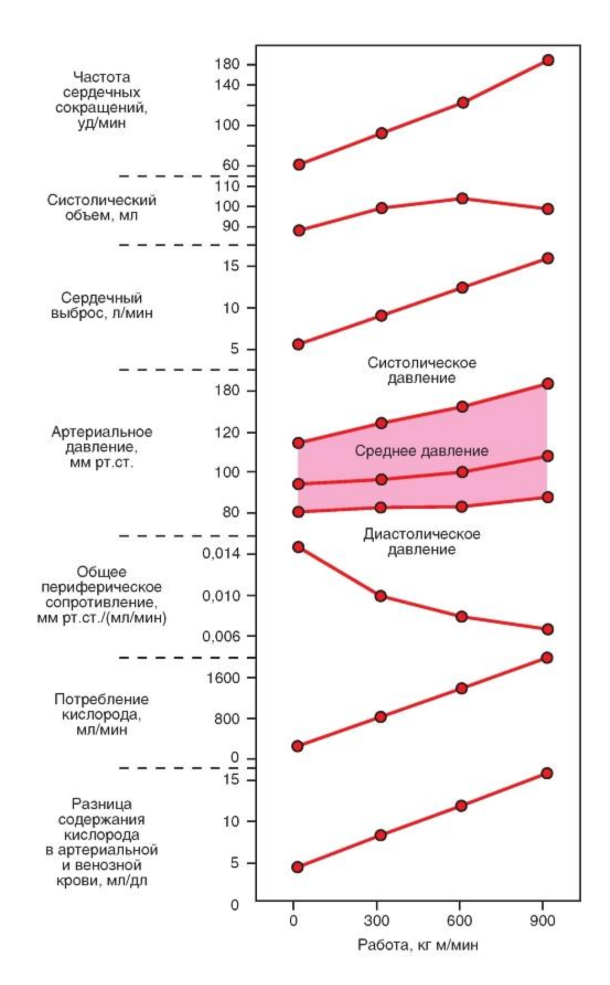
Вследствие увеличения активности симпатической нервной системы и ослабления парасимпатического торможения синоатриального узла, которые продолжаются в течении всего периода выполнения физических упражнений, возникает устойчивая тахикардия. При умеренной постоянной сердечной нагрузке частота сердечных сокращений достигает определенного уровня и остается таковой в продолжение всего периода выполнения упражнений. Однако при увеличении сердечной нагрузки частота сердечных сокращений тоже будет соответственно возрастать, пока не достигнет своего плато - около 180 уд/мин при выполнении интенсивных упражнений. В отличие от значительного возрастания частоты сердечных сокращений, увеличение объема систолического выброса составляет лишь от 10 до 35%; большие значения достигаются сердцем тренированных людей. Таким образом, увеличение сердечного выброса, наблюдаемое при физической нагрузке, связано, главным образом, с увеличением частоты сердечных сокращений.

СЕсли для выполнения физических упражнений задействована большая часть мускулатуры тела, уменьшение общего сопротивления сосудов может быть значительным. Тем не менее артериальное давление начинает повышаться с началом выполнения физических упражнений, и его дальнейшее повышение приблизительно соответствует увеличению интенсивности физической нагрузки (рис. 6-82).

Деятельность симпатической нервной системы вызывает сужение сосудов в работающих скелетных мышцах и тогда, когда в выполнение физических упражнений вовлекаются дополнительные мышцы. Во время экспериментов, когда одна нога работает с максимальной нагрузкой, а затем начинает работать другая нога, в первой работающей ноге кровоток уменьшается. Более того, уровень норадреналина в крови значительно повышается во время выполнения упражнений и большая его часть освобождается из окончаний симпатических нервов работающих мышцах.

В принципе, при выполнении физических упражнений среднее артериальное давление повышается в результате увеличения сердечного выброса. Сужение сосудов, не занятых в упражнении мышц, помогает поддерживать нормальное артериальное кровяное давление для обеспечения нормального кровотока в работающих тканях. Систолическое давление обычно возрастает больше, чем диастолическое давление, что вызывает повышение пульсового давления (рис. 6-82). Возрастание пульсового давления относят прежде всего за счет увеличения систолического объема и, в меньшей степени, за счет более быстрого выброса крови из левого желудочка при меньшем периферическом оттоке во время фазы быстрого изгнания крови из желудочка.

Рис. 6-82. Влияние физической нагрузки различной степени на некоторые переменные сердечно-сосудистой системы

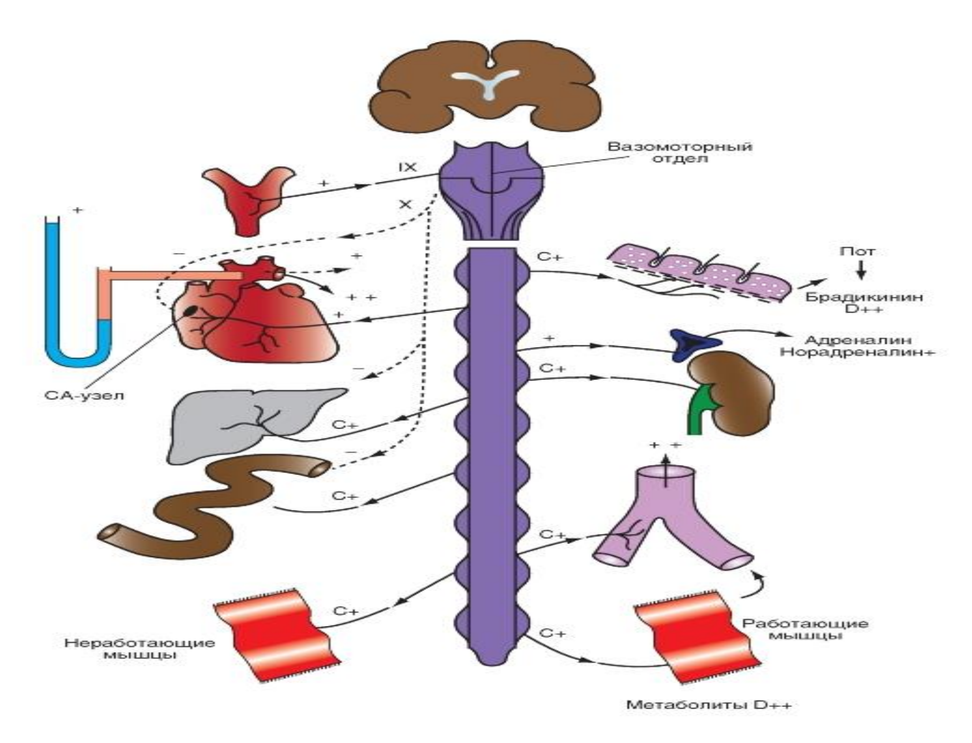


Центральные и местные факторы регуляции сердечно-сосудистой системы при интенсивной физической нагрузке

При интенсивном выполнении физических упражнений, приводящем к наступлению сильной усталости, компенсаторные механизмы начинают отказывать. Частота сердечных сокращений достигает максимального уровня - около 180 уд/мин, систолический объем достигает своего плато и затем зачастую уменьшается, вызывая падение кровяного давления. Организм также обезвоживается. Симпатические сосудосуживающие влияния на сосуды кожи преобладают над влиянием вазодилататоров, вызывая гемодинамический эффект в виде небольшого увеличения объема циркулирующей крови. Однако сужение сосудов кожи также уменьшает потерю тепла. Во время физических упражнений температура тела обычно повышается, и при интенсивной нагрузке, вследствие сужения сосудов кожи. Уменьшение расхода тепла может привести к очень высокой температуре тела с соответствующим ощущением острого дискомфорта. Уровень pH тканей и крови понижается в результате увеличения выработки молочной кислоты и CO_2. Снижение уровня pH является, возможно, ключевым фактором, определяющим максимальный предел физической нагрузки, больше которого данный человек выдержать не может из-за боли в мышцах, субъективного чувства усталости и невозможности или отсутствия силы воли продолжать физические упражнения. Выводы о нервных и локальных воздействиях физической нагрузки на сердечно-сосудистую систему отражены на диаграмме на рис. 6-83.

Рис. 6-83. Изменения деятельности сердечно-сосудистой системы во время физической нагрузки. VR - вазомоторный отдел, С - сосудосуживающая активность, D - сосудорасширяющая активность,

IX - языкоглоточный нерв, X - блуждающий нерв, + - увеличение активности, - - снижение активности



Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

На рис. 6-84 схематично представлена последовательность событий, приводящая к увеличению среднего артериального давления с помощью ренин-ангитензин-альдостероновой системы. В схематичном описании события, происходящие при понижении давления, следующие. Если среднее давление крови (в почке) падает ниже определенного значения, гранулярные клетки юкстамедуллярного аппарата выделяют ренин. Ренин сам по себе является не гормоном, а, скорее, протеолитическим ферментом. Выделение ренина ведет к образованию ангиотензина II, важного гормона регуляции кровяного давления и баланса электролитов. Ангиотензин II обладает вазоконстрикторным действием и, кроме того, стимулирует выделение корой надпочечников альдостерона, что повышает давление крови за счет увеличения периферического сопротивления и соответственно объема внеклеточной жидкости. По этим причинам повышается кровяное давление. Пороговое значение снижения артериального давления может смещаться в сторону более высоких значений при стимуляции α_1-адренорецепторов, а стимуляция β_1-рецепторов усиливает высвобождение ренина в покое.

Выделение ренина усиливается в течении долей минуты в том случае, если давление в почечной атерии снижается более чем на 10-15 мм рт.ст. Активность симпатических нервов (α_1-адренорецепторы, нейропептид Y) может изменять пороговое значение давления, при котором начинается выделение ренина. В системе кровообращения ренин отщепляет от образующегося в печени ангиотензиногена декапептид ангиотензин I, из которого в результате дальнейшего ферментативного гидролиза с помощью конвертирующего фермента (прежде всего в сосудах легких) в итоге образуется активный октапептид ангиотензин II. Ангиотензин II расщепляется с участием ферментов плазмы с образованием ангиотензин III. Прессорная активность ангиотензина III в 2 раза ниже. Разрушение ангиотензина II и его удаление из кровеносного русла компенсируется усилением образования ренина и новым образованием ангиотензина II. Все три вида ангиотезина участвуют в регуляции внутрипочечного кровотока.

Ангиотензин II служит главным стимулятором выработки альдостерона. Максимальный рениновый эффект развивается через 20 мин и продолжается в течение длительного времени. Главным антагонистом ренин-ангиотензиновой системы является

система почечных кининов - сосудорасширяющих веществ, вырабатываемых почкой. Основным противодействующим фактором является простациклин. В настоящее время предполагается, что этот опосредованный низким давлением ренин-ангиотензин-альдостероновый механизм не только обеспечивает комплекс мер неотложной помощи, но и принимает значительное участие в регуляции кровяного давления (от минут до часов).

VРис. 6-84. Упрощенная схема механизма поддержания среднего артериального давления с помощью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Ра - среднее артериальное давление, ОПС - общее периферическое сопротивление сосудов

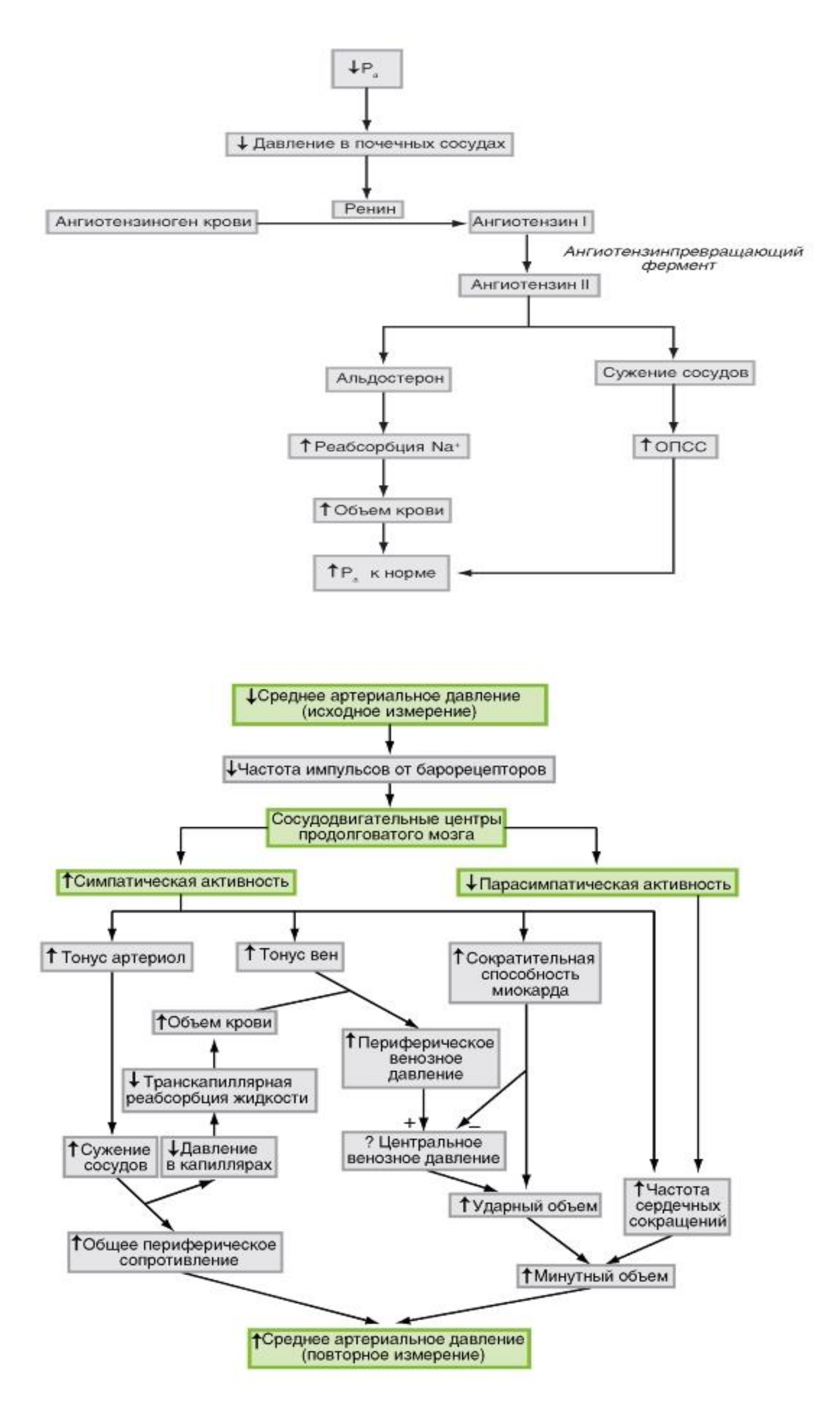


Рис. 6-85. Упрощенная схема механизмов, компенсирующих острое снижение величины среднего давления

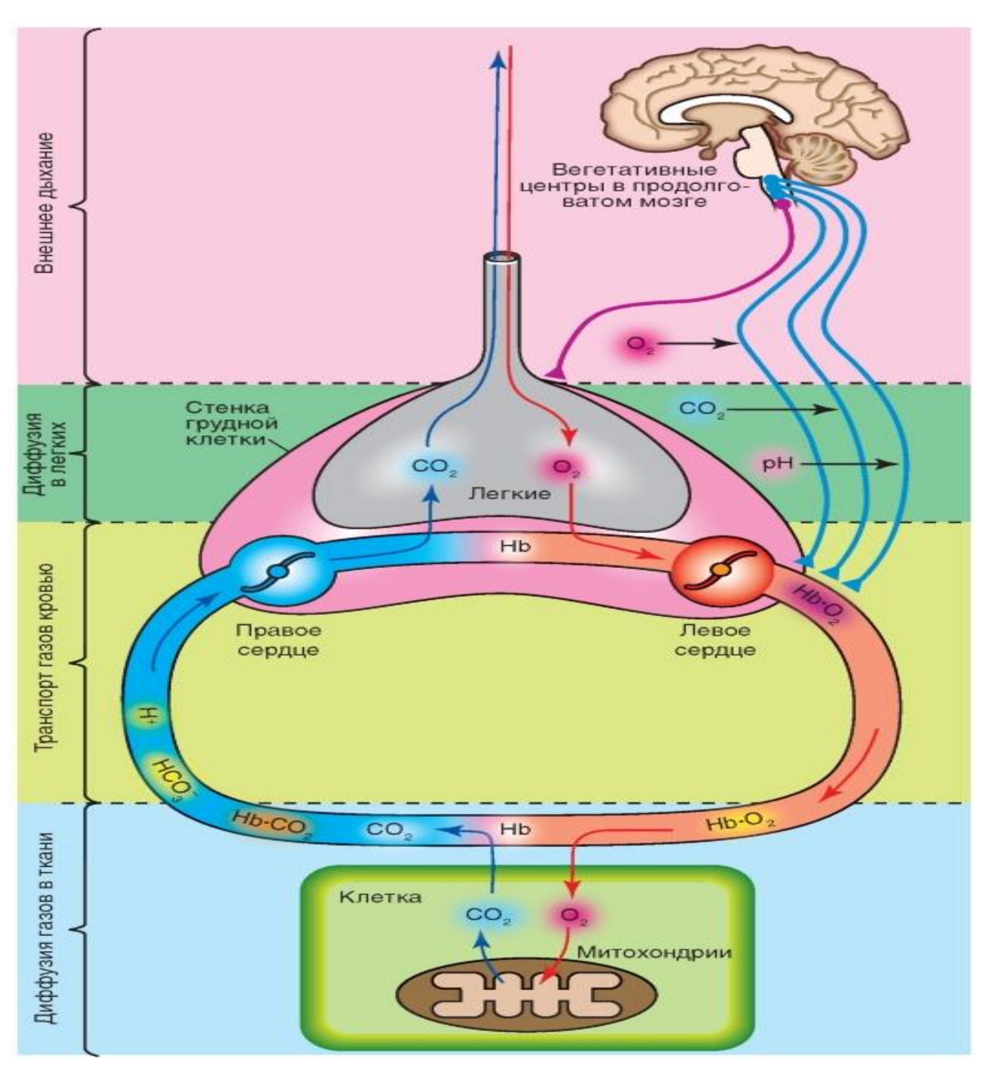
Глава 2. Физиология дыхания

2.1 Основные этапы процесса дыхания

Клетки нашего организма получают энергию с использованием кислорода. Из-за больших расстояний между внешней средой и клетками требуются специальные системы транспорта для доставки к клеткам кислорода (O_2) и удаления из клеток углекислого газа (CO_2), образующегося в результате окислительного обмена веществ. Эти транспортные процессы O_2 и CO_2 обозначают как газообмен. При этом благодаря вентиляции легких O_2 поступает в альвеолярное пространство, откуда он посредством диффузии попадает в кровь, которая доставляет его к клеткам организма, куда он поступает также благодаря диффузии (рис. 7-1). Таким образом, дыхание включает: (1) обмен воздуха между внешней средой и альвеолами легких, (2)диффузию газов в легких (обмен газов между альвеолярным воздухом и кровью), (3) транспорт газов кровью, (4) диффузию газов в ткани (обмен газов между кровью и тканью), (5) клеточное дыхание (потребление кислорода и выделение углекислого газа клетками организма). Первые два процесса составляют внешнее дыхание, последние два - внутреннее дыхание.

Рис. 7-1. Этапы процесса дыхания.

Обозначение. Hb - гемоглобин



Основные физические характеристики компонентов газовой смеси

Важнейшими составляющими транспортной системы для внешнего дыхания являются вентиляция, диффузия и перфузия; для кровообращения - сердечно-временной (минутный) объем и транспортные свойства крови для O_2 и CO_2; для клеточного дыхания - кровоснабжение ткани, диффузия и обмен веществ (потребление O_2, образование CO_2). Вдоль этой транспортной цепи парциальное давление CO_2 (P_{CO2}, слева) повышается, а парциальное давление O_2 (P_{O2}, справа) снижается (рис. 7-2).

Парциальное давление газа вида X в смеси газов является тем давлением, которое осуществляют молекулы газа X, т.е. которое остается в наличии при удалении всех других газовых компонентов. По закону Дальтона, сумма парциальных давлений всех компонентов смеси газов (также паров H_2O) дает общее давление:

$$P = P_1 + P_2 + \dots + P_n + P_{H_2O} \,. \quad (1)$$

Закон для идеального газа действителен и для смеси газов, заключенных в объеме V, а также для каждого компонента этой смеси газов:

$$P_x \cdot V = M_x \cdot R \cdot T \,. \quad (2)$$

Причем M_x обозначает количество (число молей) газа вида X. Фракционная часть X в общем количестве газовых молекул

$$F_x = M_x/M \quad (3)$$

обозначается как фракция или (что менее корректно) фракционная концентрация X (безразмерная величина). Для очень низких концентраций помимо системы СИ применяются также другие единицы - ppm (частей в миллионе) и ppb (частей в биллионе), при этом 1 ppm соответствует 1 фракции в 10^{-6}, а 1 ppb таковой же в 10^{-9}.

Уравнение для идеального газа, для влажной смеси недействительно, поэтому P_{H2O} , прежде всего, должно быть математически устранено, что удается путем простого вычитания:

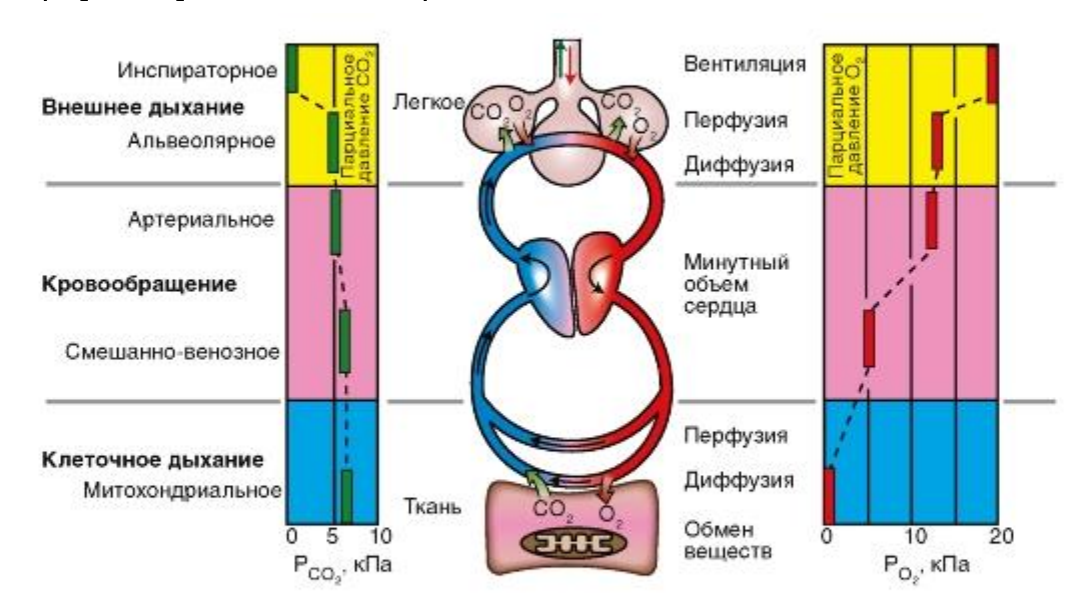
$$(P - P_{H_2O}) \cdot V = M \cdot R \cdot T. \quad (4)$$

В этом уравнении (P - P_{H2O}) представляет собой общее давление сухой смеси газов (смесь идеальных газовых компонентов), аМ - количество этого сухого газа. Из уравнений 2-4 вытекает важное отношение между фракцией и парциальным давлением компонента газа:

$$P_x = F_x \cdot (P - P_{H_2O}) \,, \quad (5)$$

причем P_{H2O} при заданной температуре независимо от общего давления имеет постоянное значение, которое при 37 °С достигает 6,3 кПа.

Рис. 7-2. Транспортная система дыхания, включающая систему внешнего дыхания, систему кровообращения и систему клеточного дыхания



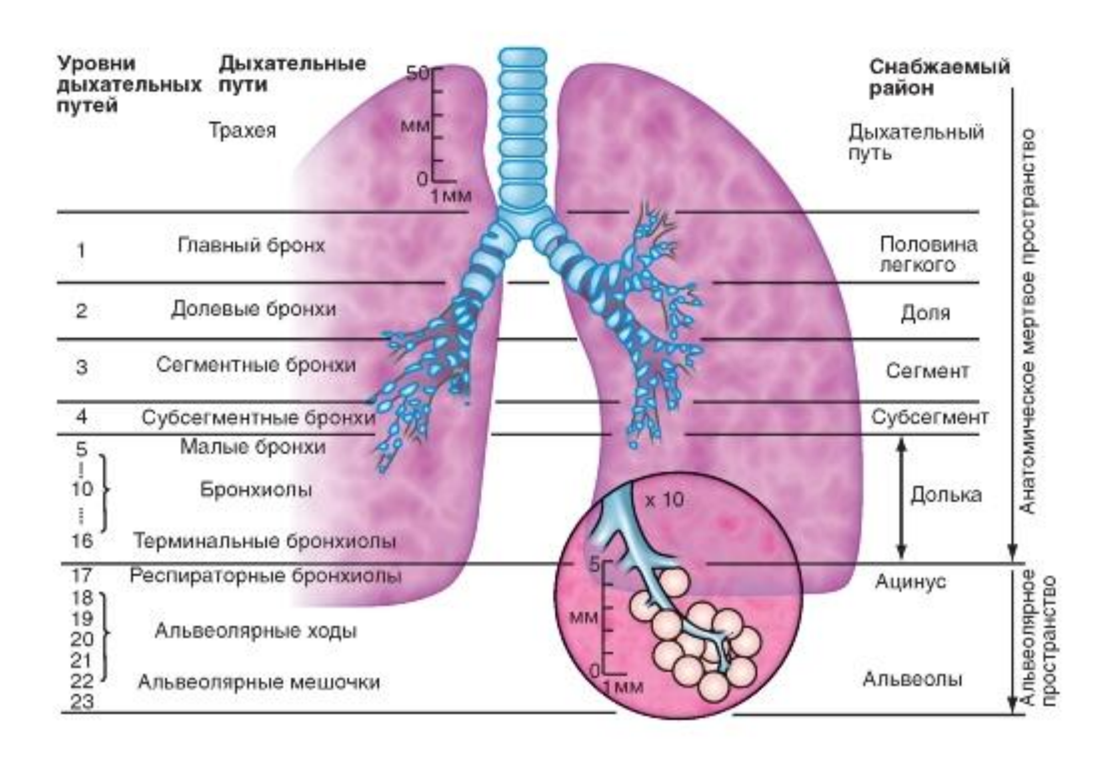
Воздухоносные пути

Воздухоносные пути ветвятся, как дерево, разделяясь на несколько уровней (рис. 7-3), причем проксимальные отделы (рот, нос, гортань, трахея, главные бронхи, долевые бронхи, сегментарные бронхи и дольковые бронхи, которые разветвляются на конечные бронхиолы - *bronchioli terminales),* служат исключительно для подачи и распределения дыхательного воздуха. Их обозначают как анатомическое мертвое пространство,подчеркивая тем самым, что в этих отделах не происходит газообмен. Однако именно эти проводящие дыхательные пути выполняют, наряду с их функцией подачи воздуха, важнейшие задачиобогрева, увлажнения и очищения вдыхаемого воздуха. Например, очень холодный, сухой вдыхаемый воздух принимает температуру тела и становится влажным, прежде чем достигнет альвеолярного эпителия.

На рис. 7-3 следует обратить внимание на десятикратно увеличенный масштаб периферических дыхательных путей.

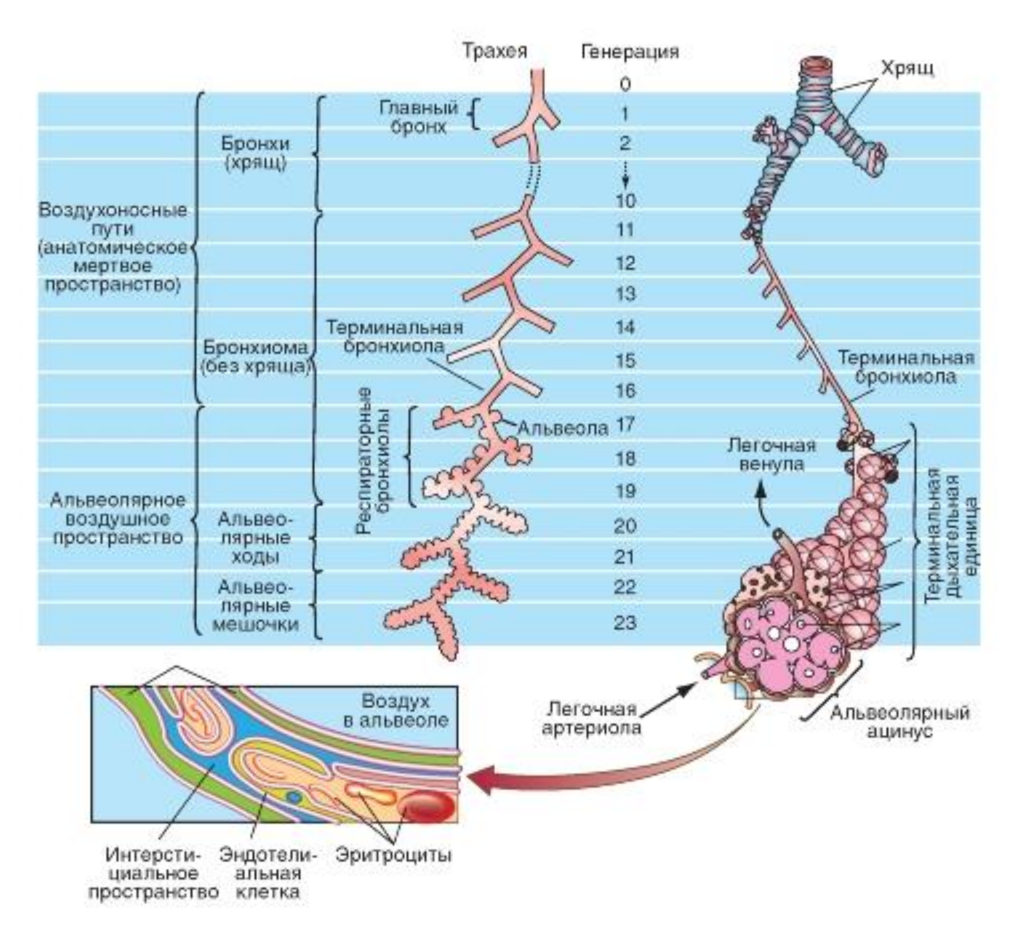
Область дыхательных путей, состоящая из терминальных бронхиол, которые несут альвеолы, называетсяацинусом.

Рис. 7-3. Легочные пути и их вентиляция



Бронхиальное дерево

Только около семи последних уровней разветвления бронхиального дерева, заканчивающихся дыхательными бронхиолами *(bronchioli respiratorii)* и отходящими от них радиально альвеолярными ходами *(ductuli alveolares)*,которые переходят в слепые альвеолярные мешочки *(sacculi alveolares)*, несут альвеолы и служат для газообмена. Респираторные бронхиолы, альвеолярные ходы и альвеолярные мешочки с альвеолами составляют единую альвеолярную зону (или дыхательную зону), образуя функционально-анатомические единицы, называемые ацинусами или гроздями *(acinus)*. Объем альвеолярной зоны приблизительно равен 3000 мл в конце нормально выдоха, что гораздо больше, чем объем анатомического мертвого пространства (приблизительно 150 мл, или около 5% экспираторного объема альвеол). Дыхательный объем (V_T - *Tidal volume)* приблизительно в 3 раза больше, чем объем мертвого пространства (V_D - *Deade space volume)*, так что около $^2/_3$ свежего воздуха при каждом вдохе достигает альвеолярной зоны. Итак, воздух поступает благодаря вдыхаемому (инспираторному) потоку на поверхность газообмена. Таким образом, в конце вдоха в альвеолярной зоне находится смешанный газ, в то время как в воздухоносных путях мертвого пространства остается атмосферный, несмешанный воздух. Остаток пути газы проходят через альвеолярно-капиллярный барьер благодаря диффузии.



Защита организма от вредоносных компонентов вдыхаемого воздуха

Слой ткани, который отделяет газы альвеолярного пространства от крови легочных капилляров (рис. 7-5)? необыкновенно тонок и называется альвеолярно-капиллярным (аэро-гематическим) барьером. Его толщина представляет собой компромисс между достаточной механической защитной функцией, которая препятствует кровотечению в альвеолы, и, по возможности, короткому диффузионному расстоянию для O_2 и CO_2. Общая поверхность этого диффузионного барьера 50- 100 м^2, приблизительно в 50 раз больше, чем внешняя поверхность организма. Такая огромная поверхность диффузионного барьера только потому находит место в грудной клетке, что легкие разделены на большое количество (приблизительно 300 млн) мелких альвеол(диаметром около $^1/_3$ мм).

Газ по воздухоносным путям достигает одной стороны этой поверхности обмена, а кровь по легочным капиллярам достигает другой ее стороны.

Воздух, которым мы дышим, наряду с газами, предназначенными для дыхания, содержит большое количество других газов, которые, в большинстве случаев, даже в низких концентрациях оказывают токсическое влияние (например, NO_2, SO_2, CO, O_3 и другие). Кроме того, во вдыхаемом воздухе присутствуют чужеродные частицы, среди которых твердые частицы и микроорганизмы. Большие частицы остаются в верхних дыхательных путях (в полости носоглотки). Меньшие частицы осаждаются в более глубоких дыхательных путях. Покрытый слизью мерцательный эпителий легочных путей и альвеолярные макрофаги заботятся об удалении этих вредных пришельцев.

Воздухоносные дыхательные пути снабжены несущими реснички мерцательным эпителием и слизистыми (мукозными) железами. Образуемая пленка вязкой слизи гонится быстрыми ударами ресничек мерцательного эпителия в направлении рта, перенося

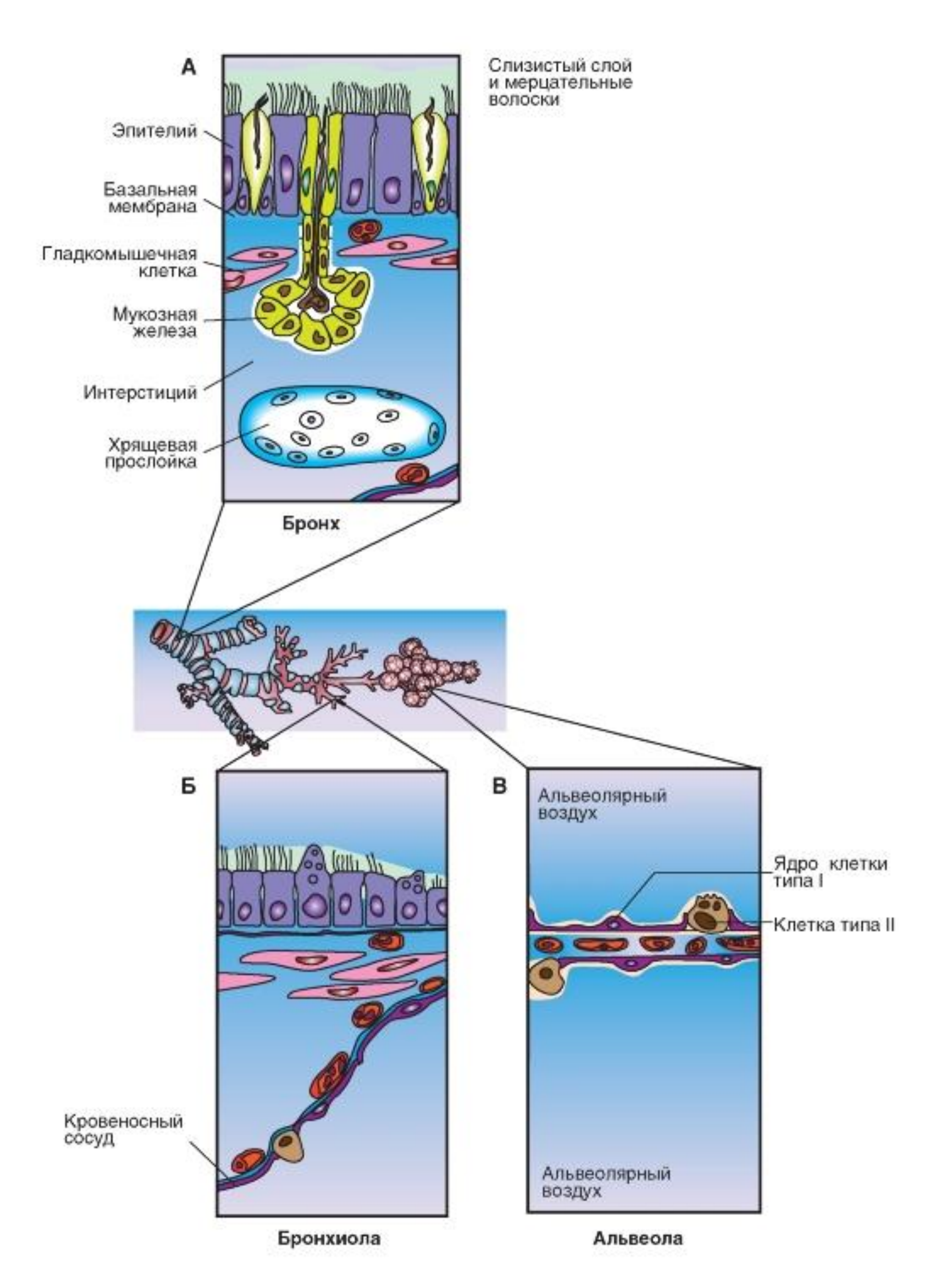
чужеродные частицы, находящиеся на ней, как на конвейере, к глотке (мукоцилиарный транспорт), где они потом откашливаются со слизью или глотаются.

Альвеолярная поверхность должна быть полностью очищена от проникающих чужеродных факторов. Эту функцию выполняют, как пылесос, альвеолярные макрофаги. Они фагоцитируют чужеродные вещества и ферментативно разрушают их (органические чужеродные вещества). В тех случаях, когда ферментативная деградация невозможна (например, частицы пыли из угля и кварца, асбестовых волокон и т.п.), макрофаги отгораживают фагоцитированные чужеродные вещества от окружающей ткани. Благодаря амебоидной подвижности они мигрируют также к воздухоносным путям, где устраняются мукореснитчатым транспортом из легких. Часть фагоцитированных веществ попадает в перибронхиальную и междольковую соединительную ткань, где депонируется в гистиоцитах и там частично остается в течение всей жизни, являясь причиной целого ряда заболеваний.

Дыхательная система, особенно в области верхних дыхательных путей, содержит также клеткиспецифической противоинфекционной защиты. Главным образом, это лимфоциты и плазматические клетки(бронхоассоциированная лимфатическая система). Плазматические клетки имеются, кроме того, в лимфатических узлах, особенно вблизи бронхиальных желез. Плазматические, а также эпителиальные клетки образуют в верхних дыхательных путях иммуноглобулин А (IgA). В небольшой концентрации в секрете содержится также IgG. В нижних дыхательных путях и в альвеолярном пространстве IgG преобладает.

Рис. 7-5. Эпителий дыхательного пути.

А - бронх: мерцательный эпителий с экзокринными (мукозными) клетками и железами. Б - бронхиола: плоские эпителиальные клетки. В - альвеола: альвеолярные эпителиальные клетки типа I (образуют большую поверхность) и типа II (секретируют составные части сурфактанта)



Кровоснабжение дыхательных путей

Ветви легочной артерии многократно разветвляются, причем они следуют разветвлениям воздухоносных дыхательных путей. Затем они ветвятся на капиллярную сеть, которая оплетает альвеолы и образует со стороны крови очень большую поверхность обмена для альвеолярного газа (рис. 7-6). Вначале бронхи, артерии и вены проходят вместе, но в периферических отделах вены отделяются и проходят между дольками, тогда как артерии и бронхи следуют рядом к центру долек. Таким образом, вены находятся на бронхиальном дереве только в центре легкого. В противоположность системе большого круга кровообращения, внутрисосудистое давление крови в сосудах малого круга кровообращения очень низкое. Согласно современным данным, падение давления вдоль пути легочного кровотока является более равномерным, чем в системном круге кровообращения, поскольку отсутствуют сосуды с выраженным сопротивлением, которые

были бы сравнимы с артериолами большого круга кровообращения. Из-за низкого внутрисосудистого давления кровоток сильно зависит от гидравлических эффектов и от периваскулярного давления, т.е. давления на сосуды со стороны окружающих тканей.

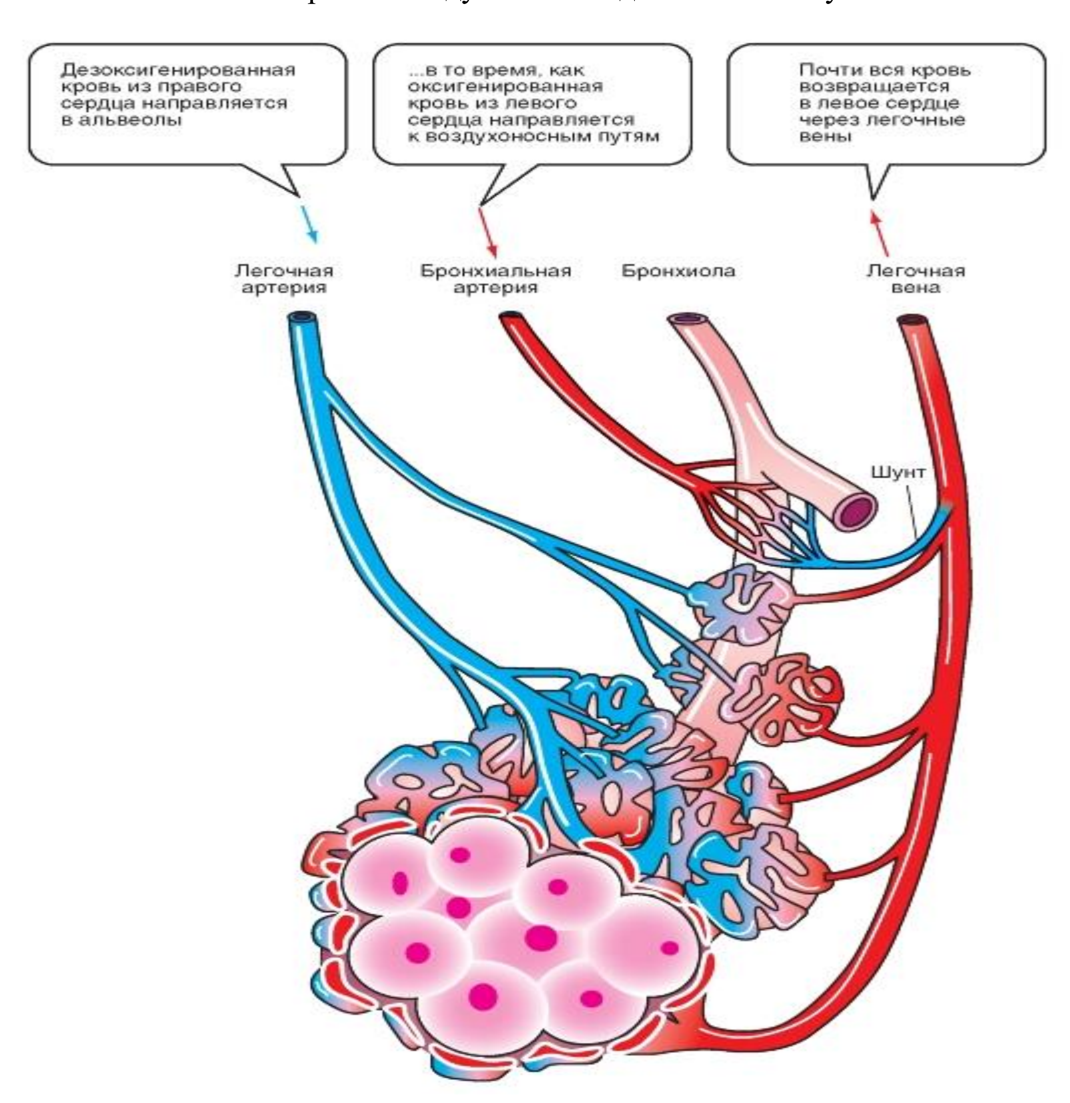
Вдоль пути кровотока с точки зрения периваскулярного давления можно выделить три сосудистые зоны.

• Первая зона - большие экстрапульмональные сосуды лежат вместе с сердцем и большими венами организма в средостении *(mediastinum),* где на них оказывает влияние плевральное давление (P_{pl}). Так как оно большей частью отрицательно и действует на сосуды извне, растягивая их, плевральное давление способствует поддержанию сосудов в открытом состоянии. Во время вдоха плевральное давление становится еще более отрицательным, и, следовательно, просвет сосудов увеличивается, а кровоток в них усиливается.

• Вторая зона - артериальные и венозные сосуды, сопровождающие бронхи, так же как сами бронхи, окружены легочной тканью с действующими эластическими силами. Периваскулярное давление на эти сосуды определяется плевральным давлением, так как они находятся в плевральном пространстве.

• Третья зона - альвеолярные капилляры, находятся под действием альвеолярного давления, если пренебрегать дополнительным влиянием сил поверхностного натяжения жидкости в альвеолах.

Рис. 7-6. Снабжение кровью воздухоносных дыхательных путей



Спирография

Спирометр (рис. 7-7) представляет собой прибор с ограниченным газовым пространством, из которого газ можно вдыхать и в которое газ можно выдыхать. Если связать дыхательные пути испытуемого со спирометром, то можно записать в виде спирограммы изменения дыхательного объема за промежуток времени.

Испытуемый вдыхает и выдыхает через шланг из закрытого пространства, при этом свободно подвешенный колокол, для герметизации погруженный в воду, движется из воды вверх и вниз. Нос испытуемого закрыт носовой клеммой. Посредством вращающихся роликов колокол связан с записывающим рычагом, чье фиксированное отклонение регистрирует изменение объема дыхания во времени. Если испытуемый вдыхает максимально, то колокол опускается, а пишущий рычаг поднимается на высоту, которая обозначает максимальное положение инспирации. При максимальном выдохе колокол поднимается, и пишущий рычаг опускается до максимального положения экспирации. Амплитуда при нормальном дыхании обозначает объем вдоха. Нормальная экспирация следует до паузы между дыхательными циклами.

На спирограмме можно фиксировать следующие объемы дыхания:

• дыхательный объем V_T, равный вдыхаемому и выдыхаемому объему (индекс T от

английского слова *«tidal»,* в России также принята аббревиатура «ДО»);

• емкость вдоха (IC, инспираторная емкость);

• резервный объем вдоха (IRV, инспираторный резервный объем), т.е. объем воздуха, который после нормального вдоха еще можно дополнительно вдохнуть (в России также принята аббревиатура «$РО_{вд}$»);

• резервный объем выдоха (ERV, экспираторный резервный объем), представляющий собой объем воздуха, который после нормального выдоха (в состоянии спокойного дыхания) еще можно выдохнуть (в России также принята аббревиатура «$РО_{выд}$»;

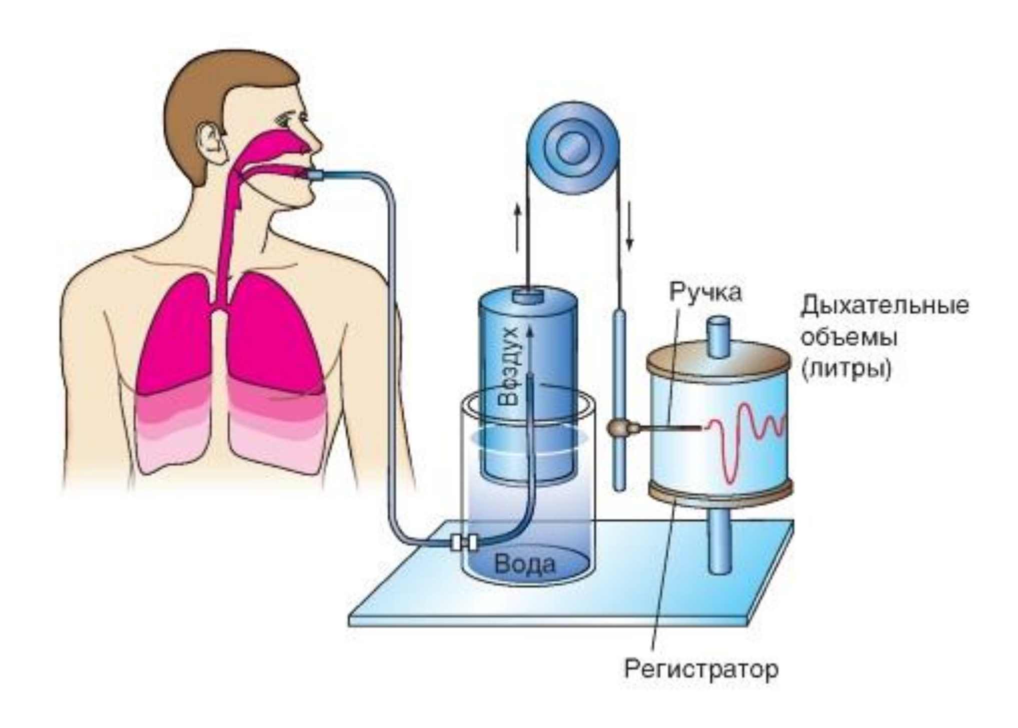
• жизненная емкость легких (VC), представляющая собой максимальным объем дыхания, и равную IRV + V_T. + ERV (в России также принята аббревиатура «ЖЕЛ»);

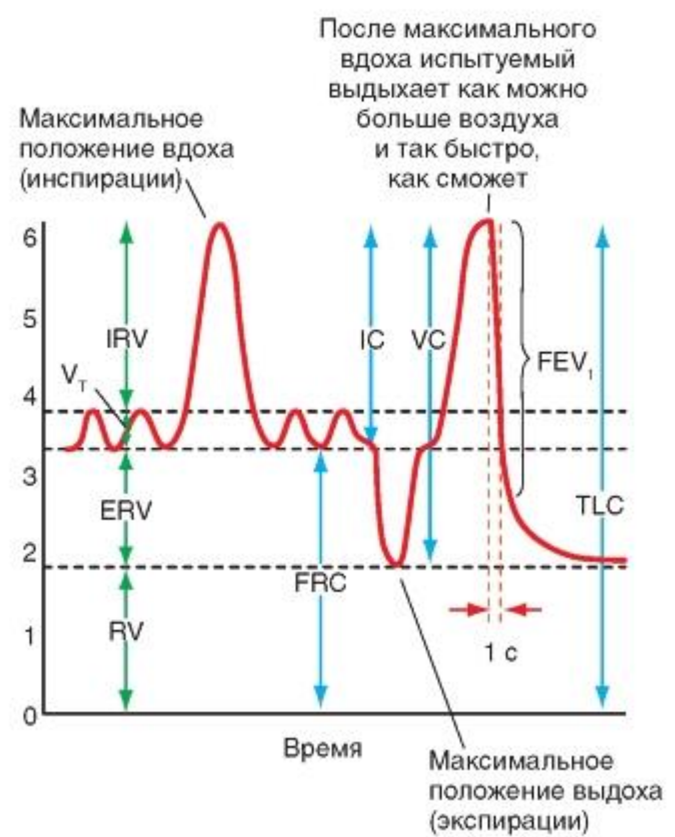
• функционная остаточная емкость (FRC = RV + ERV). Она равна легочному объему в состоянии покоя дыхания, когда дыхательные мышцы расслаблены (в России также принята аббревиатура «ФОЕ»);

• общая емкость легких (TLC), представляющая собой максимальный легочный объем (RV + VC) (в России также принята аббревиатура «ОЕЛ»);

• остаточный объем (RV) не может выдыхаться и также не может быть измерен при помощи спирометрии.

Рис. 7-7. Спирометр и спирограмма





Плетизмография

Общая плетизмография *(body plethys mography)* используется для исследования функций внешнего дыхания. Плетизмограф представляет собой герметичную камеру, в которой автоматически измеряется температура, давление воздуха и объем газовой среды камеры. Испытуемый помещается в камеру и через короткую дыхательную трубку дышит воздухом, находящимся вне камеры. Дыхательная трубка со стороны камеры начинается загубником. Дистальнее загубника расположена заслонка. Посредством заслонки можно на короткое время полностью перекрыть потоки дыхательной смеси газов. Между загубником и заслонкой в дыхательной трубке размещен датчик давления. Он позволяет

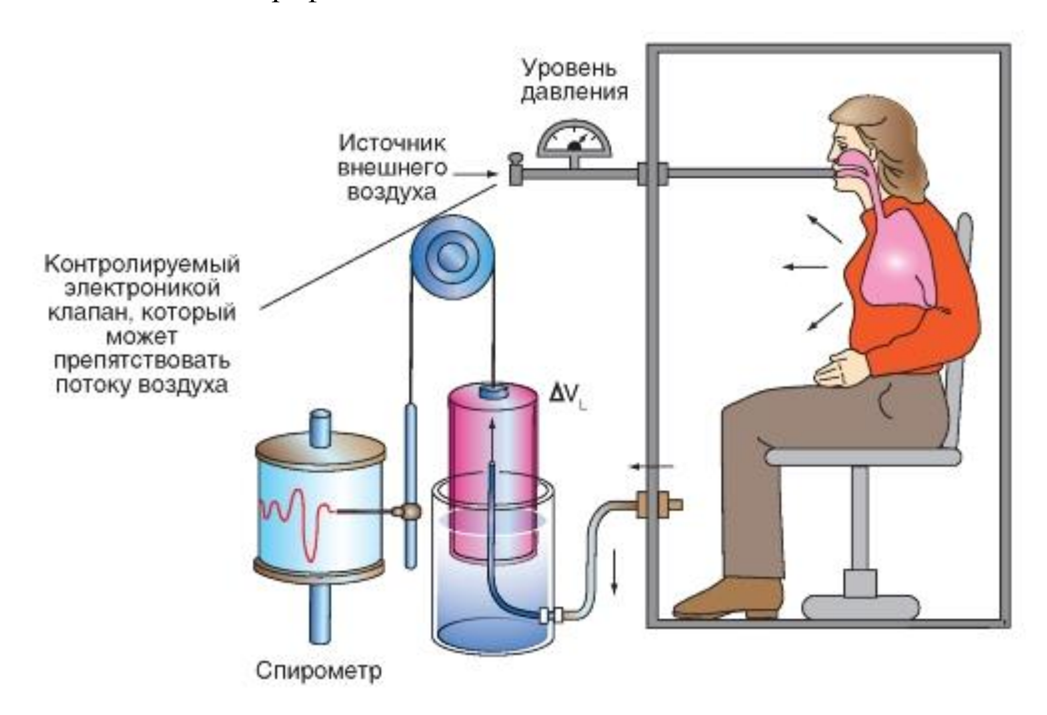
измерять давление газовой смеси в дыхательной трубке (давление в полости рта - эквивалент внутриальвеолярного давления) тогда, когда испытуемому дается задание совершать попытки дыхательных движений при закрытой заслонке. Дистальнее заслонки в трубке расположен пневмотахометр. При открытой заслонке с помощью пневмотахометра можно измерить объемную скорость потоков вдоха и выдоха. Пневмотахометр соединяется с интегратором, позволяющим по объемной скорости потоков вычислять легочные объемы.

Наиболее общепринятыми измерениями, которые могут быть сделаны посредством плетизмографии тела - это объем газовой смеси, находящейся в органах внешнего дыхания (эквивалент - функциональная остаточная емкость легких, FRC) и сопротивление дыхательных путей. Обратной переменной является проводимость дыхательных путей, Gaw.

Стандартизованным показателем является специфическая проводимость дыхательных путей, определяемая как проводимость дыхательных путей, отнесенная к единице объема легких.

Другими тестами, которые могут быть сделаны с помощью плетизмографии тела являются спирометрия, оценка возможностей нижних дыхательных путей (бронхов), диффузионная способность легких - DLCO, тест вымывания азота за один цикл внешнего дыхания *(single-breath nitrogen,* N_2*),* тест вымывания азота при многократных циклах дыхания *(multiple-breath* N_2 *washout), Compliance* (податливость легких в русской терминологии) и окклюзионное давление.

Рис. 7-8. Плетизмография



Определение общей и функциональной остаточных емкостей легких

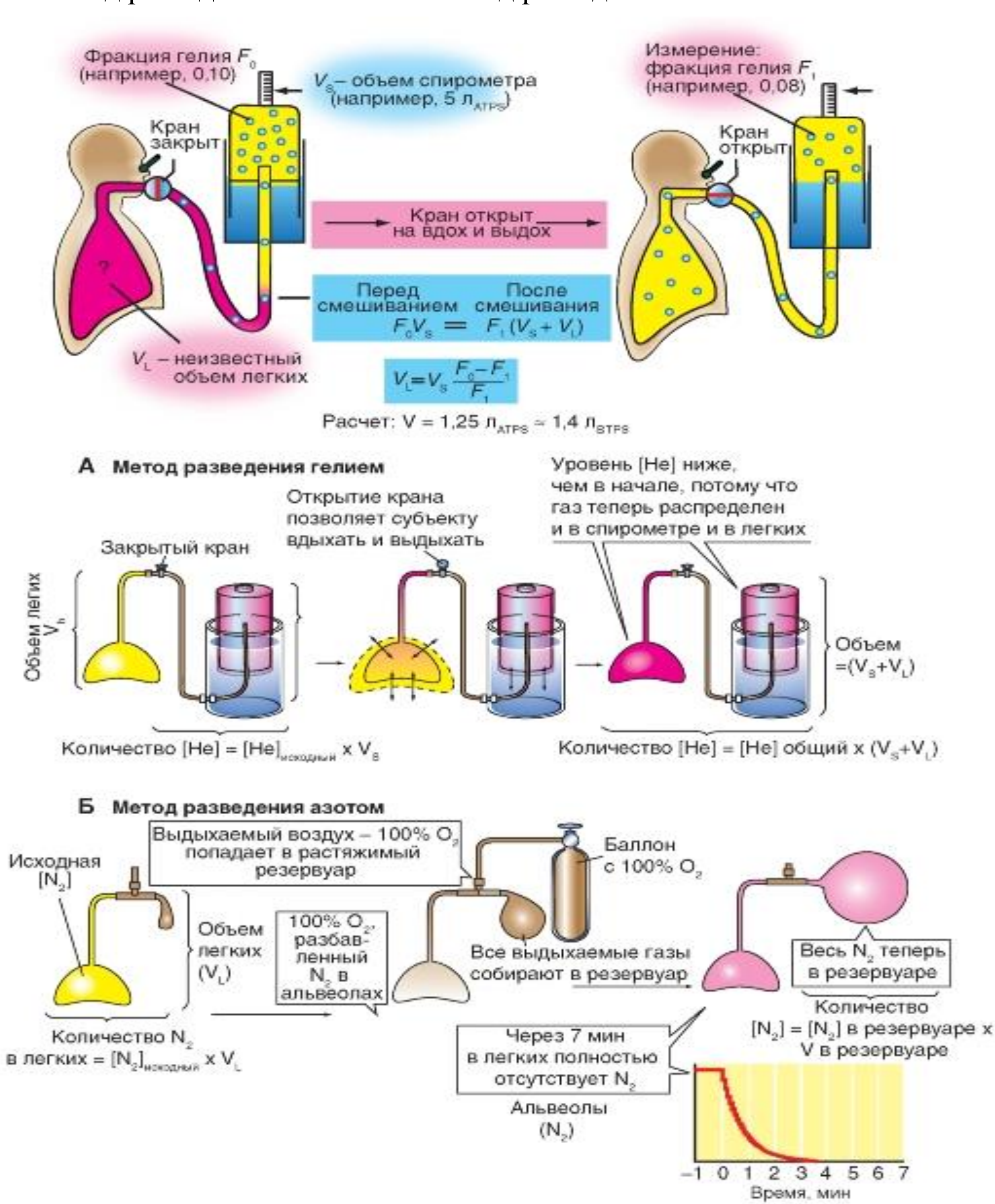
После максимального выдоха в легком остается еще около 1,5 л газовой смеси. Этот остаточный объем (RV) не может выдыхаться, и также не может быть измерен при помощи спирометрии. Но его можно определить, например, методом разведения чужеродным газом (рис. 7-9), при котором известное количество плохо растворимого инертного газа, например, гелия, смешивается с газом в легких. На основании концентраций газов после перемешивания остаточный объем может быть крайне просто рассчитан.

Испытуемый связан со спирометром, в газовом пространстве которого (объем V_S) находится плохо растворимый инертный газ (например, гелий) с известной фракцией (F_0). После открытия связывающего крана испытуемый смешивает несколькими глубокими вдохами свой легочный воздух с газом спирометра, так что фракция инертного газа после смешивания в легких и спирометре становится одинаково большой (F_1). Так как плохо растворяющийся в крови инертный газ не удаляется из легочного пространства, то его количество остается одинаковым до и после смешивания: $F_0 \bullet F_S = F_1$? $(V_S + V_L)$. Если F_0 и V_S известны, и F_1 измеряется, то неизвестный объем легких V_L может быть рассчитан. Если испытуемый открыл кран спирометра после максимального выдоха и начал дышать газовой смесью из спирометра, то рассчитанная в этих условиях V_L будет равным остаточному объему; если испытуемый начинает дышать из положения дыхания покоя, то V_L будет равен функциональной остаточной емкости (FRC).

С учетом остаточного объема в список объемов дыхания можно включить функционную остаточную емкость(FRC = RV + ERV) и общую емкость легких (TLC).

Рис. 7-9. Основные методы разведения чужеродным газом.

А - метод разведения гелием. Б - метод разведения азотом



Легочные объемы

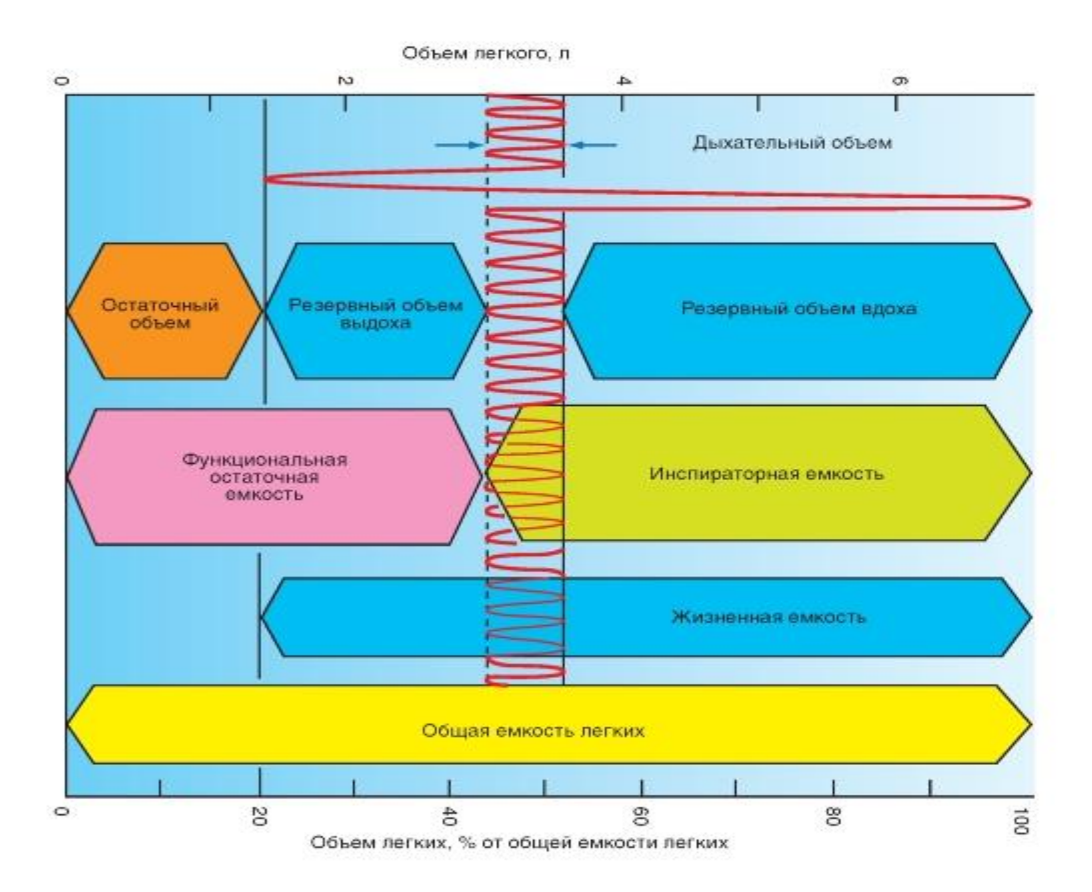
Из спирометрических измерений (рис. 7-7) и измерения остаточного объема (рис. 7-9) получаются легочные объемы. Левая ордината на рис. 7-10 демонстрирует абсолютное значение для здорового легкого молодого мужчины, правая ордината на том же рисунке - объемы легкого в процентах общей емкости легкого (табл. 7-1).

Некоторые приведенные величины будут обсуждаться дальше.

Таблица 7-1. Нормальные значения параметров, характеризующих механику дыхательной системы, для мужчин и женщин (возраст - 25 лет, рост - 1,80 м). Значения *compliance* относятся к области положения покоя дыхания

Параметры	Обозначения	Величина	Нормальное значение		Единицы
			Мужчины	Женщины	
Общая (тотальная) емкость легкого	TLC		7,0	6,2	л
Жизненная емкость легких	VC	80% от TLC =	5,6	5,0	л
Форсированная жизненная емкость	FVC	80% от TLC =	5,6	5,0	л
Остаточный объем	RV	20% от TLC =	1,4	1,2	л
Функциональная остаточная емкость	FRC	45% от TLC =	3,2	2,8	л
Односекундная емкость	FEV_1	80% от FVC =	4,5	4,0	л
Максимальные экспираторные силы дыхательного потока	$V \cdot E_{max}$		10		л/с
Значение дыхательной границы (при частоте в $^1/_{30}$ мин)			110	100	л/мин
Compliance дыхательного аппарата (легие + грудная клетка)	C_{L+Th}		1,3		л/кПа$^{-1}$
Compliance грудной клетки	C_{Th}		2,6		л/кПа$^{-1}$
Compliance легких	C_L		2,6		л/кПа$^{-1}$
Сопротивление дыхательных путей	R_L		0,13		$\frac{кПа}{л \cdot с}$

Рис. 7-10. Легочные объемы и емкости

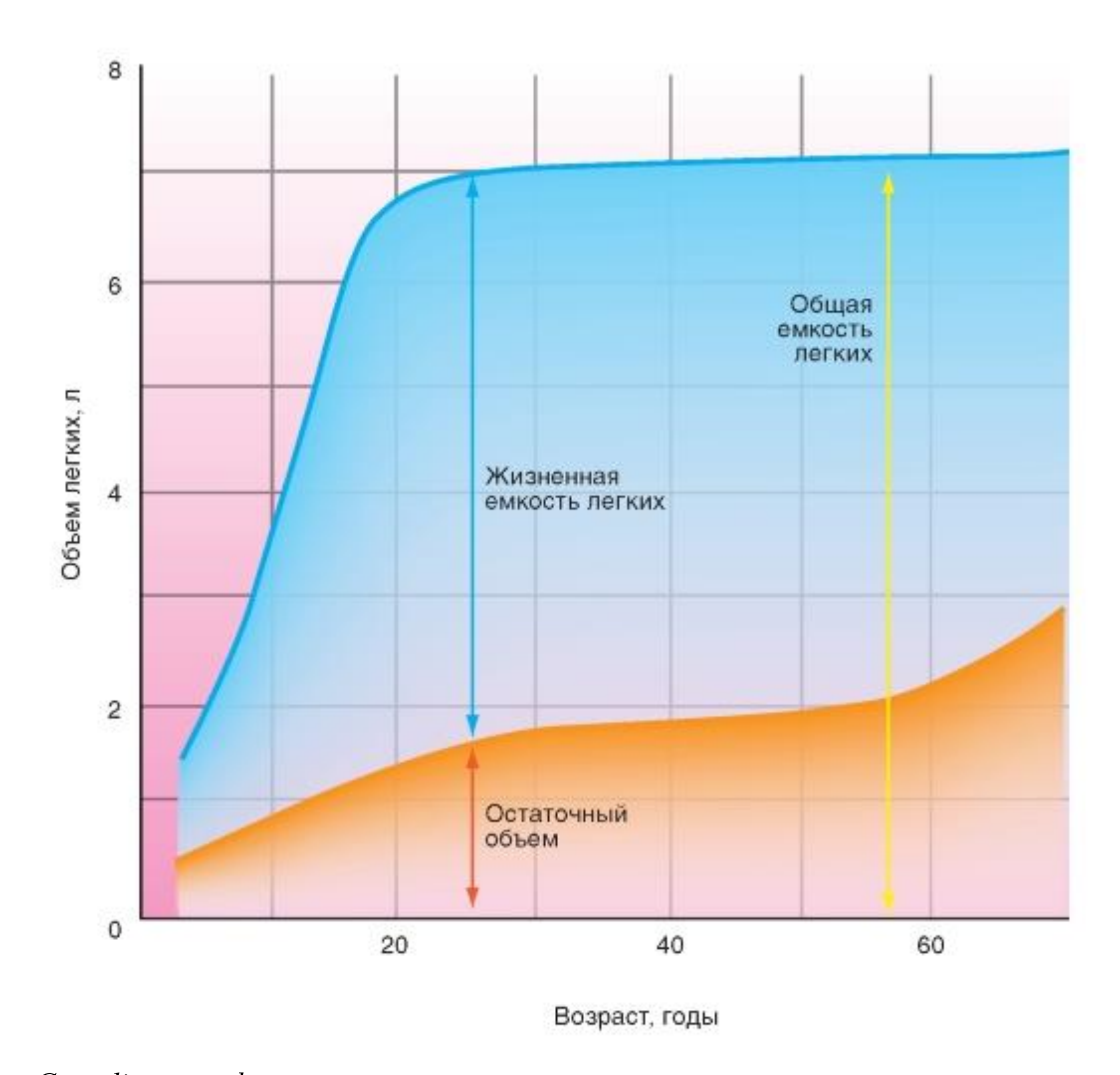


Возрастная динамика легочных объемов

Периоду роста до его завершения соответствует увеличение жизненной емкости и остаточного объема легких. Общая емкость легких остается у взрослого постоянной. Характер кривой, представленной на рис. 7-10, действителен для мужчин и женщин, абсолютные значения ординаты действительны для мужчин, чей рост достигает во взрослом возрасте приблизительно 1,80 м.

Изменения RV, VC и TLC с возрастом представлены на рис. 7-11. У взрослых людей RV увеличивается за счет VC. Это ведет к потере эластичности грудной клетки (уменьшение VC) и к атрофии легочной ткани со снижением эластичной ретракции - эластической тяги легкого (увеличение RV). Значения легочных объемов и их зависимость от возраста, пола находят широкое применение в клинических диагностических исследованиях.

Рис. 7-11. Изменения остаточного объема и жизненной емкости легких с возрастом



Compliance и *elastance* легких

Если воздушный баллон, например воздушный шарик, постепенно заполняется воздухом, то внутри его развивается давление (P_{in}), которое выше, чем внешнее давление (P_{out}) (рис. 7-12 А, слева). Этот воздушный баллон можно также наполнить воздухом, предварительно поместив его в сосуд, где создается низкое давление газа (рис. 7-12 А, справа). В обоих случаях состояние растяжения баллона зависит только от разности давления на его стенки, т.е. трансмуральной разности давления P_{tm}:

$$P_{tm} = P_{iu} - P_{out}\,.$$

Если при каждом этапе надувания баллона регистрируют P_{tm} и V, то получают кривую зависимости давления от объема (кривая давление - объем) или кривую растяжения (рис. 7-12 Б). Изгиб (кривизна) этой кривой показывает, что прирост трансмуральной разности давления (ΔP_{tm}), который необходим для растяжения (ΔV), становится все больше с увеличивающимся заполнением воздухом. Это отношение обозначается термином *compliance.* и подразумевает эластические характеристики всей ткани (в русскоязычной литературе нередко используются термины «объемная растяжимость», «податливость»).

$$C = \Delta V / \Delta P_{tm}\,.$$

Обратная величина 1/С называется термином *elastance*, который подразумевает не просто эластичность, а способность к полностью обратимой растяжимости, т.е. способность ткани легких возвращаться после растяжения в исходное состояние (т.е. к их первоначальному объему). Итак, с увеличивающимся растяжением уменьшается *compliance*, а *elastance* увеличивается.

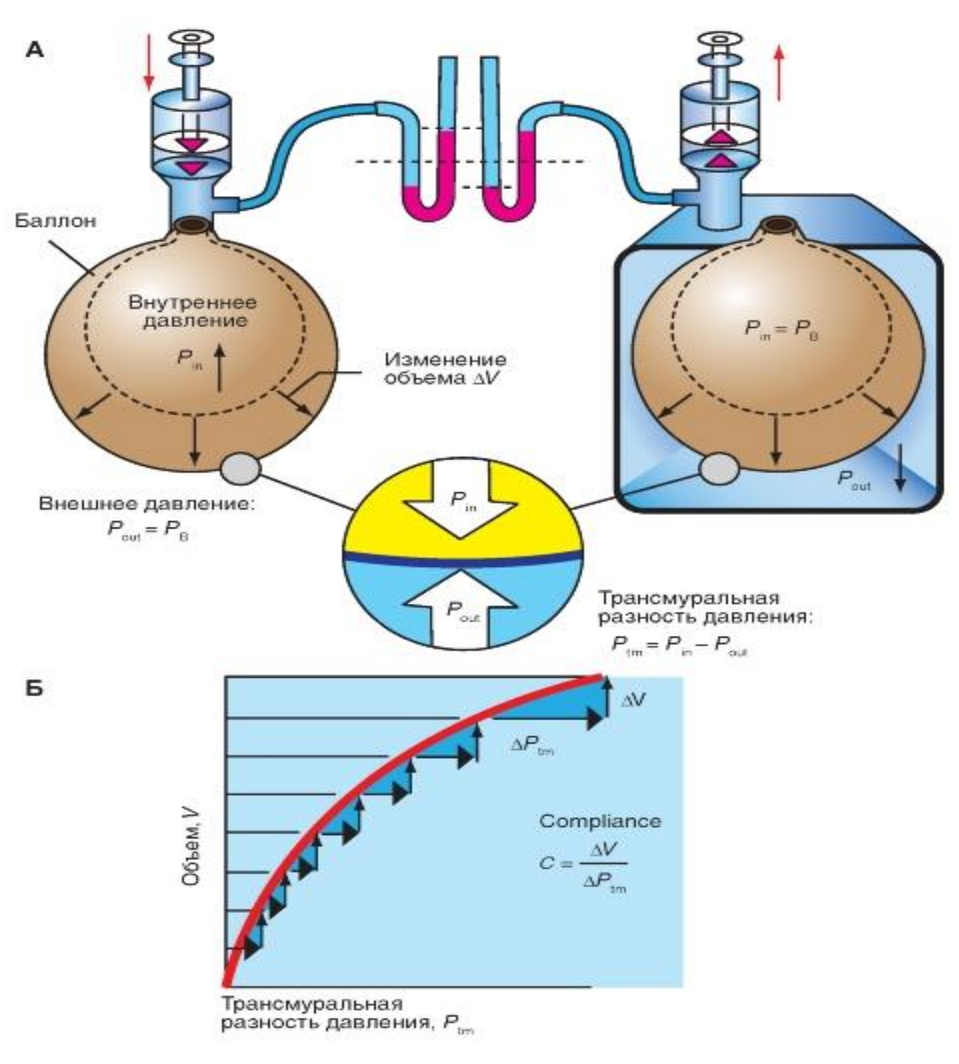


Рис. 7-12. Трансмуральная разность давления (P_{tm}).

А - слева - внутреннее давление (P_i) повышается, в то время как внешнее давление (P_o) остается атмосферным (P_B). Справа - P_o понижается, а P_i остается атмосферным. В обоих случаях баллон расширяется, потому что трансмуральная разность давления $P_{tm} = P_i - P_o$ увеличивается. Б - кривая растяжения, показывает, что с увеличением объема (V) повышение трансмуральной разности давления (ΔP_{tm}), необходимое для расширения (ΔV), станет больше. Отношение $\Delta V/\Delta P_{tm}$, т.е. растяжимость или *compliance,* уменьшается с увеличением объема

Кривые растяжения покоя

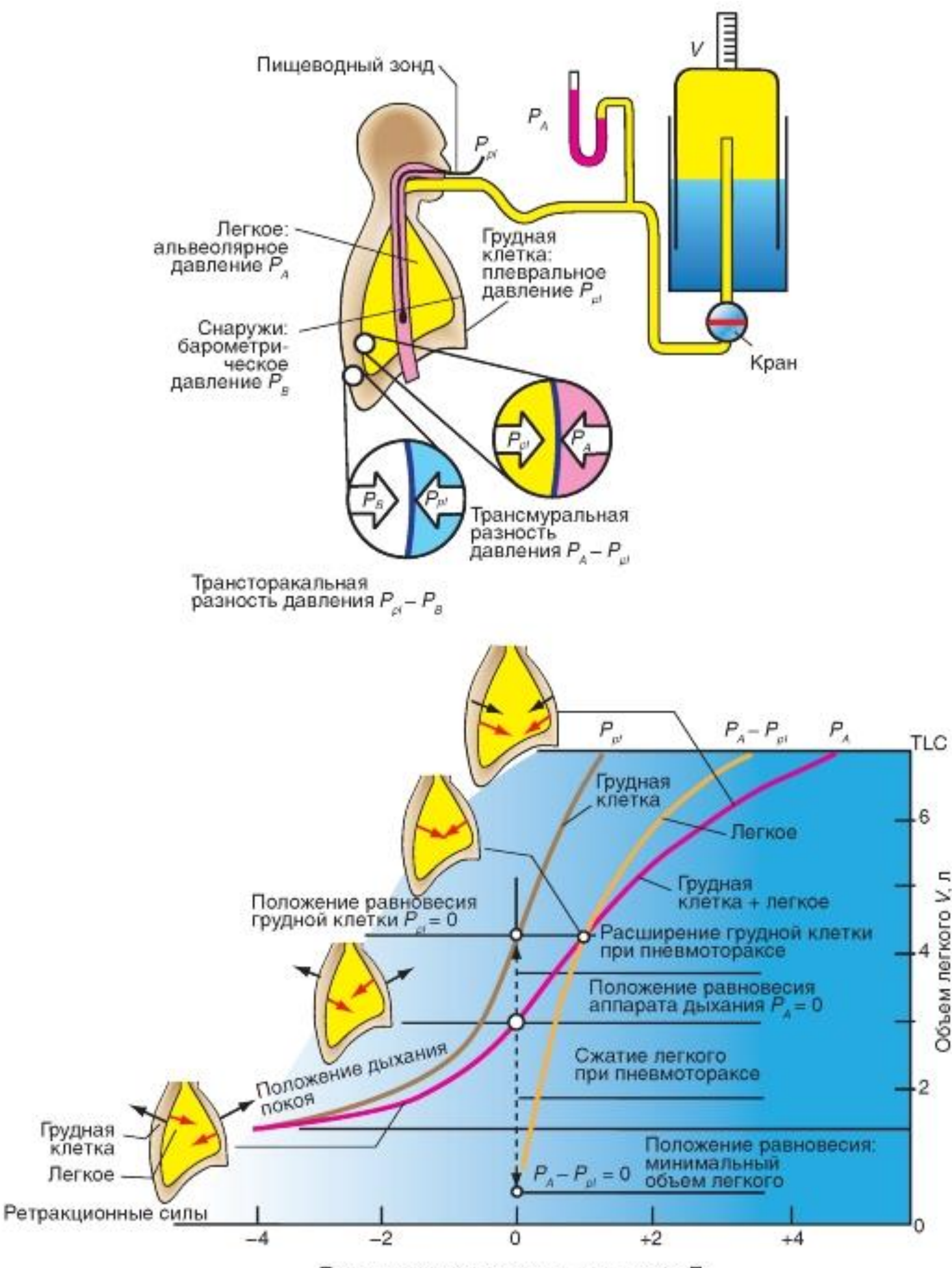
Растяжимость легкого определяется его пассивными структурными элементами, т.е. изменяется не активно (например, с помощью силы, которую развивают дыхательные мышцы). Это не относится к грудной клетке. Растяжимость мышц грудной клетки изменяется при активации, т.е. так, как это происходит у любой скелетной мышцы. Растяжимость легкого в этом случае, может быть измерена при ненапряженных или напряженных дыхательных мышцах. Измерение пассивной растяжимости грудной клетки требует, однако, ненапряженных дыхательных мышц. Как проводят измерения, показывает рис. 7-13. На этом рисунке кривые, описывающие зависимость давления от объема для грудной клетки и легкого, разделены, кроме того, продемонстрирована кривая для всего дыхательного аппарата. Эти кривые регистрируются при ненапряженной дыхательной мускулатуре и, отсюда, называются кривые растяжения покоя. В то время как добавление слова «покой» для полученной таким образом кривой растяжения покоя грудной клетки указывает на ненапряженную дыхательную мускулатуру, это добавление не является необходимым для легкого, так как эластичные свойства легкого являются независимыми от состояния напряжения дыхательных мышц.

Кривая растяжения покоя общего дыхательного аппарата становится более плоской как в верхней части, так и в нижней части - она имеет S-образ- ную форму (рис. 7-13, красная кривая). Так как при нормальном дыханииположение покоя дыхания достигается в конце выдоха, т.е., если объем легкого равняется функциональной остаточной емкости (FRC). Это означает, что дыхательный аппарат при функциональной остаточной емкости проявляет свою самую большую растяжимость. Ниже FRC увеличивается сила возврата сжатой грудной клетки, выше FRC и выше положения равновесия грудной клетки с увеличивающимся растяжением, как легкие, так и грудная клетка становится растянутой, и это значит, что *compliance* становится меньше.

Рис. 7-13. Кривые пассивного изменения давления от объема легкого, грудной клетки и дыхательного аппарата (кривые давление-объем).

Испытуемый вдыхает определенный объем, закрывает кран на спирометре и производит спокойный выдох. Так как он оставляет открытой свою голосовую щель, то альвеолярное давление (P_A) может быть измерено на связывающей трубке со спирометром. Плевральное давление (P_{pl}) рассчитывается при помощи пищеводного зонда, и из значений обоих давлений рассчитывают трансмуральные разности давления легкого ($P_A - P_{pl}$), грудной клетки (P_{pl}) и общего дыхательного аппарата (P_A). Измерение может быть повторено после вдоха и выдоха разных объемов. Спирометр служит исключительно для определения вдыхаемых и выдыхаемых объемов. Если построить зависимость легочного объема (ордината) от соответствующей трансмуральной разности давления (абсцисса), то получают три кривых растяжения покоя: для грудной клетки (коричневая кривая), легкого (желтая кривая) и грудной клетки + легкое (=дыхательный аппарат; красная кривая). Положение равновесия легкого находится там, где его трансмуральная разность давления ($P_A - P_{pl}$) равна нулю. Соответственно, положение равновесия грудной клетки будет при $P_{pl} = 0$. Введенные в действие графические

изображения схематично показывают величину и направление ретракционных сил легких (красная стрелка) и грудной клетки (черная стрелка)



Дыхательные мышцы

Дыхательные мышцы являются двигателем вентиляции. При спокойном дыхании диафрагма выполняет функцию основной дыхательной мышцы, а экспираторные мышцы не активируются. При усиленном дыхании активными становятся и инспираторные, и экспираторные мышцы.

Вдох (инспирация)

При нормальном спокойном дыхании положение покоя дыхания достигается в конце выдоха. Во время вдохаинспираторные мышцы отклоняют дыхательный аппарат от положения равновесия.

Основными инспираторными мышцами при спокойном дыхании являются диафрагма, лестничные мышцы*(mm. scalene)* и межхрящевые мышцы *(mm. intercartilaginei).* Повышенный тонус наружных межреберных мышц*(mm. intercostals externi)* служит исключительно для стабилизации стенки грудной клетки. В качестве инспираторных мышц, они вступают в действие, например при физической работе, произвольном частом дыхании или при патологически осложненном дыхании. В этих случаях в процесс вдоха также включаются и дополнительные мышцы.

Диафрагма представляет собой краниально выпуклый мышечный листок, который крепится к нижним ребрам. При сокращении он становится плоским, причем абдоминальные органы каудально сжимаются, и при этом стенка живота становится выпуклой кнаружи. Вследствие этого полость грудной клетки каудально увеличивается. Одновременно диафрагма поднимает ребра и расширяет грудную клетку (рис. 7-14 А).

Наружные межреберные мышцы (mm. *intercostals externi)* (рис. 7-14 Б) проходят косо дорсокраниально и вентрокаудально, т.е. идут от ребра к ребру в косом направлении сзади и сверху, вперед и вниз. Хотя их сокращение влияет с равной силой на соседние ребра, однако поворотный момент в большей степени приходится на каудальные ребра (более длинное плечо рычага), чем на краниальные. Поэтому ребра поднимаются, и как латеральный, так и сагиттальный размер грудной клетки увеличивается. Такое же действие имеют межхрящевые мышцы *(mm. intercartilaginei).*

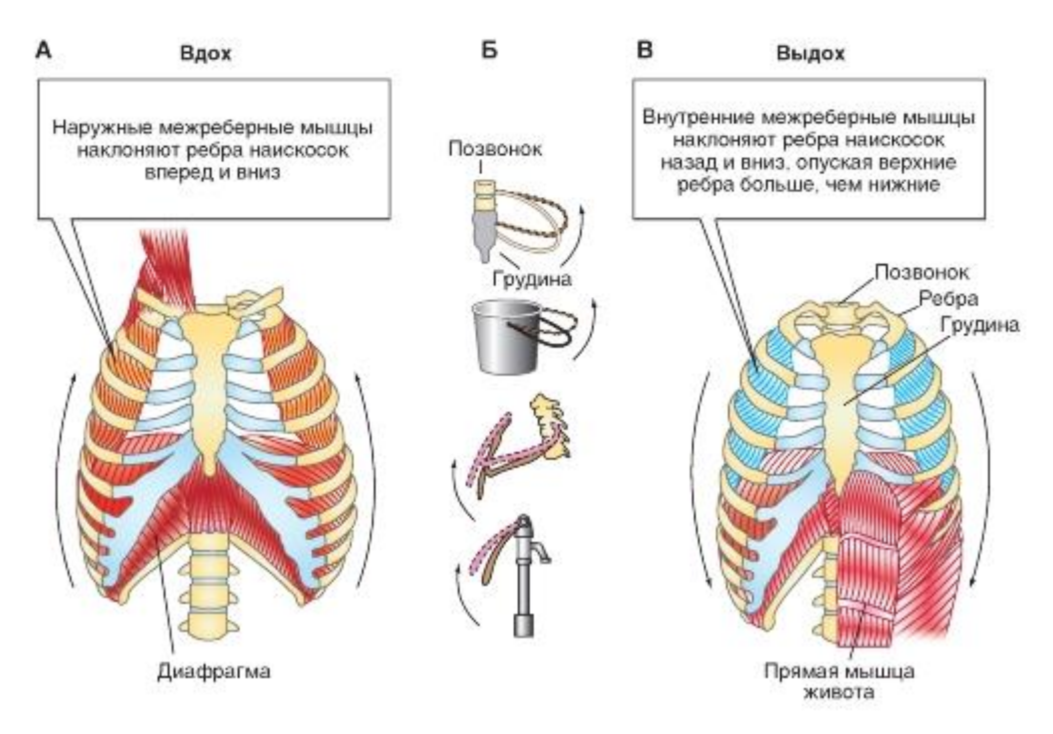
Выдох (экспирация)

Выдох протекает при спокойном дыхании пассивно при помощи эластических сил, точно так же, как растянутая пружина сама возвращается в исходное положение. К началу выдоха инспираторные мышцы еще активны и обуславливают крайне «мягкое» возвращение к равновесию (так, тяжелый предмет осторожно ставят на пол, вместо того, чтобы бросить).

При учащенном дыхании экспирация активно поддерживается, в первую очередь, мышцами брюшной стенки - наружными косыми мышцами живота *(mm. obliqui abdominis externi)* и внутренними косыми мышцами живота*(mm. obliqui abdominis interni),* поперечными мышцами живота *(mm. transverses abdominalis)* и прямыми мышцами живота *(m. rectus abdominis),* которые сдвигают внутренние органы брюшной полости вверх и этим прижимают диафрагму к грудной клетке. Аналогичное действие производят внутренние межреберные мышцы *(mm. intercostals interni),* которые являются антагонистами по отношению к наружным межреберным мышцам *(mm. intercostals externi)* (рис. 7-14 В). Диафрагма и мышцы живота работают одновременно, если должно быть создано высокое внутрибрюшное давление.

Рис. 7-14. Работа дыхательных мышц.

А - при движении вниз диафрагмы грудная клетка увеличивает свой объем. Одновременно это движение вниз вызывает поднятие нижних краев ребер, что существенно расширяет пространство грудной клетки. Под влиянием импульсов из центральной нервной системы наружные межреберные мышцы (mm.*intercostales externi)* сокращаются и поднимают ребра. Б - одновременно на основе косой ротационной оси ребер на позвонках как сагиттальный, так и трансверсальный диаметр грудной клетки увеличивается, следовательно, эти мышцы служат инспирации. Внутренние межреберные мышцы (mm. *intercostales interni)*способствуют выдоху. В - обратный процесс приводит к выдоху

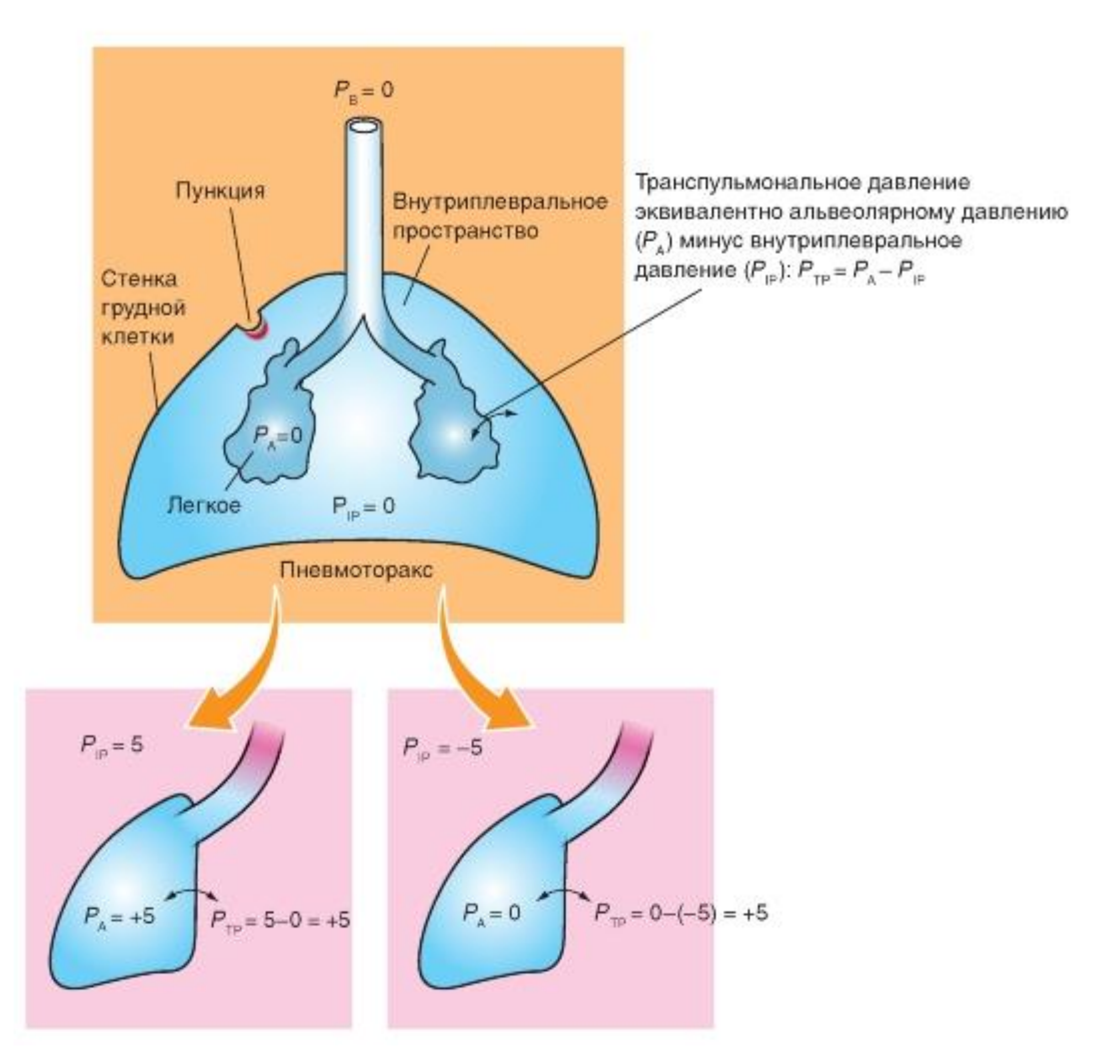


Пневмоторакс

При положении покоя дыхания альвеолярное давление (P_A), которое представляет собой трансмуральную разность давления дыхательного аппарата, равняется нулю. Дыхательный аппарат находится в равновесии. При этом плевральное давление (P_{pl}) негативно (около -0,5 кПа). Трансмуральная разность давления легкого, P_A - P_{pl}, позитивна на одинаковое значение (+0,5 кПа). Итак, легкое растянуто и стремится сжаться, в то время как грудная клетка сжата и стремится расшириться. Эластическая тяга легкого (ретракционная сила легкого) и возвратная сила грудной клетки держатся в положении покоя дыхания, как весы, и их соотношение таково, что плевральное давление является негативным. Легкое и грудная клетка не следуют этим силам потому, что в плевральной щели находится жидкость. Ее количества достаточно, чтобы сделать возможным скольжение листков плевры относительно друг друга без трения. Так как жидкость нерастяжима, листки плевры (а в сущности, легкое и грудная клетка) сцепляются также прочно, как два влажных стекла, которые хотя легко передвигаются относительно друг друга, но с большим трудом могут быть разделены.

Это сцепление ликвидируется, если воздух поступает в плевральную щель, как это может произойти при повреждении стенки легкого или грудной клетки. Возникает пневмоторакс (рис. 7-15), при котором легкое спадается до минимального объема, а грудная клетка расширяется, принимая положение покоя. Трансмуральная разность давления равняется при этом нулю.

Рис. 7-15. Пневмоторакс (коллапс легких)



Зависимость между давлением и объемом легких

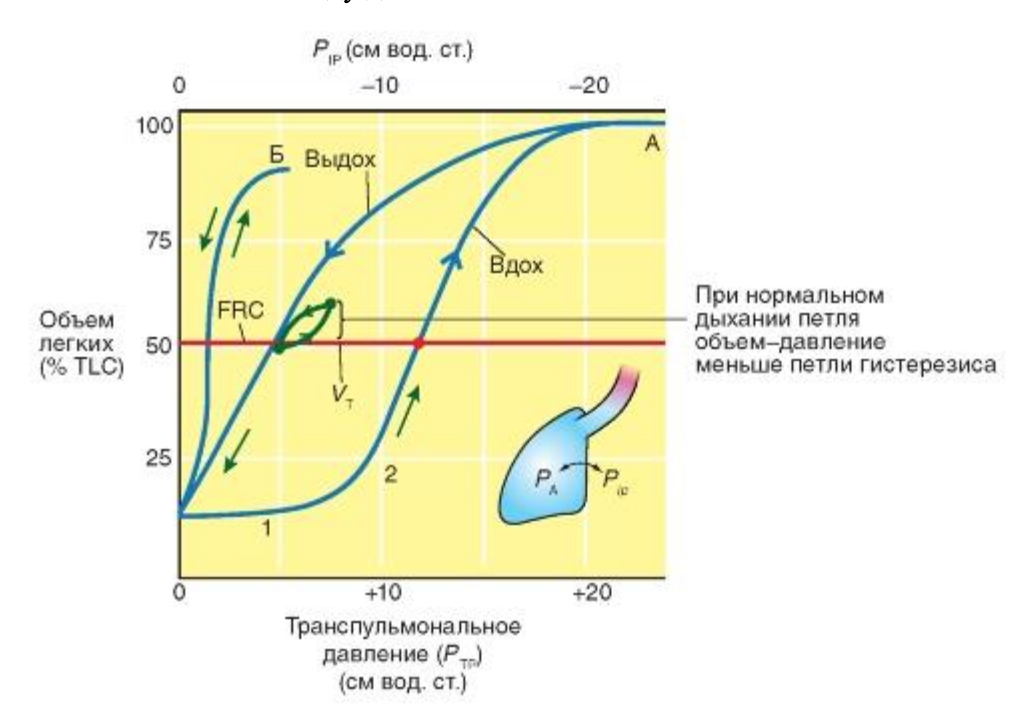
Эластические свойства присущи как отдельным элементам легких, так и легким в целом. Зависимость между давлением и объемом твердо установлена. Она значительно отличается от таковой для идеально упругого тела, для которого она в координатах давление-объем описывается прямой линией. В отличие от такой прямой, для легких характерны S-образные кривые, различные в зависимости от последовательности изменений. Если начать исследование со спавшихся легких при давлении воздуха в легких, равном атмосферному, и повышать давление в легких последовательно и многократно на определенную величину (например, через вставленную в трахею трубку), то вначале объем легких увеличивается незначительно, затем быстро возрастает и в конце (при приближении к предельному объему) вновь мало меняется (рис. 7-16 А). Если проводить исследование в обратном порядке, т.е. начать с легкого, имеющего большой объем, вызванный приложенным высоким давлением, и затем понижать давление, то объемы легкого при тех же величинах давления, при которых проводилось первое исследование, окажутся иными, значительно большими (рис. 7-16 Б).

Таким образом, были обнаружены две важные особенности: 1) между давлением и объемом не существует линейной зависимости (в широком диапазоне изменений этих величин); 2) эластические свойства легких меняются в зависимости от их исходного объема. Последнее обусловливает появление на графике, представленном на рис. 7-16, площади - так называемой петли гистерезиса. Эти явления трудно объяснить особенностями свойств эластических волокон легкого, и они побудили обратить внимание

на гипотезу о значении поверхностного натяжения альвеол, точнее, пленки жидкости, выстилающей их внутреннюю поверхность.

Оказалось, что если полностью удалить воздух из легких и заполнить их физиологическим раствором (т.е. устранить поверхностное натяжение, возникающее в альвеолах на границе жидкость - газ), то: 1) растяжимость таких легких значительно повышается - при меньшем давлении они занимают больший объем; 2) кривая растяжимости (давление - объем) приближается к прямой; 3) почти полностью исчезает петля гистерезиса (рис. 7-16 Б). Следовательно, значительная часть эластического сопротивления воздухонаполненных легких зависит не от эластических структур легкого, а от поверхностного натяжения, отсутствующего в легких, заполненных физиологическим раствором. Вместе с тем оказалось, что поверхностное натяжение альвеол не приводит к столь серьезным последствиям, которые можно было ожидать, исходя из расчетных данных.

Рис. 7-16. Зависимость между давлением и объемом легких



Применение закона Лапласа к альвеолам

Кривую гистерезиса и ее устранение при помощи заполнения легких водой трудно объяснить особенностями свойств эластических волокон легкого, что побудило обратить внимание на гипотезу о значении поверхностного натяжения альвеол, точнее, пленки жидкости, выстилающей их внутреннюю поверхность.

Эта гипотеза легко объясняла гистерезис. Действительно, при одинаковой геометрической конфигурации малозаполненные воздухом альвеолы должны иметь высокое поверхностное натяжение, а значительно раздутые - меньшее поверхностное натяжение (закон Лапласа). Поэтому легкие с малым исходным объемом воздуха трудно заполнить воздухом, но раздутые легкие сохраняют большой объем даже при снижении давления. Действительно, расчеты, основанные на законе Лапласа, показали, что при микроскопических размерах альвеол и наличии выстилающего их внутри пристеночного слоя жидкости должно возникать значительное поверхностное натяжение. По расчетам разных авторов, его величина столь велика, что при обычном альвеолярном давлении альвеолы должны были бы спадаться, и для того, чтобы они приняли сферичесную форму, необходимо увеличить разность между внутрилегочным и плевральным давлением до 15-20 см вод. ст., т. е. до величины, в несколько раз превышающей существующую в

действительности. В соответствии с этим, для эффективного вдоха работа дыхательных мышц должна была бы быть в несколько раз больше реально существующей.

Эти следствия так называемой гипотезы Неегарда столь резко расходились с действительностью, что она долгое время не принималась во внимание. Тем не менее гипотеза Неегарда полностью подтвердилась, и указанные противоречия в настоящее время разрешены.

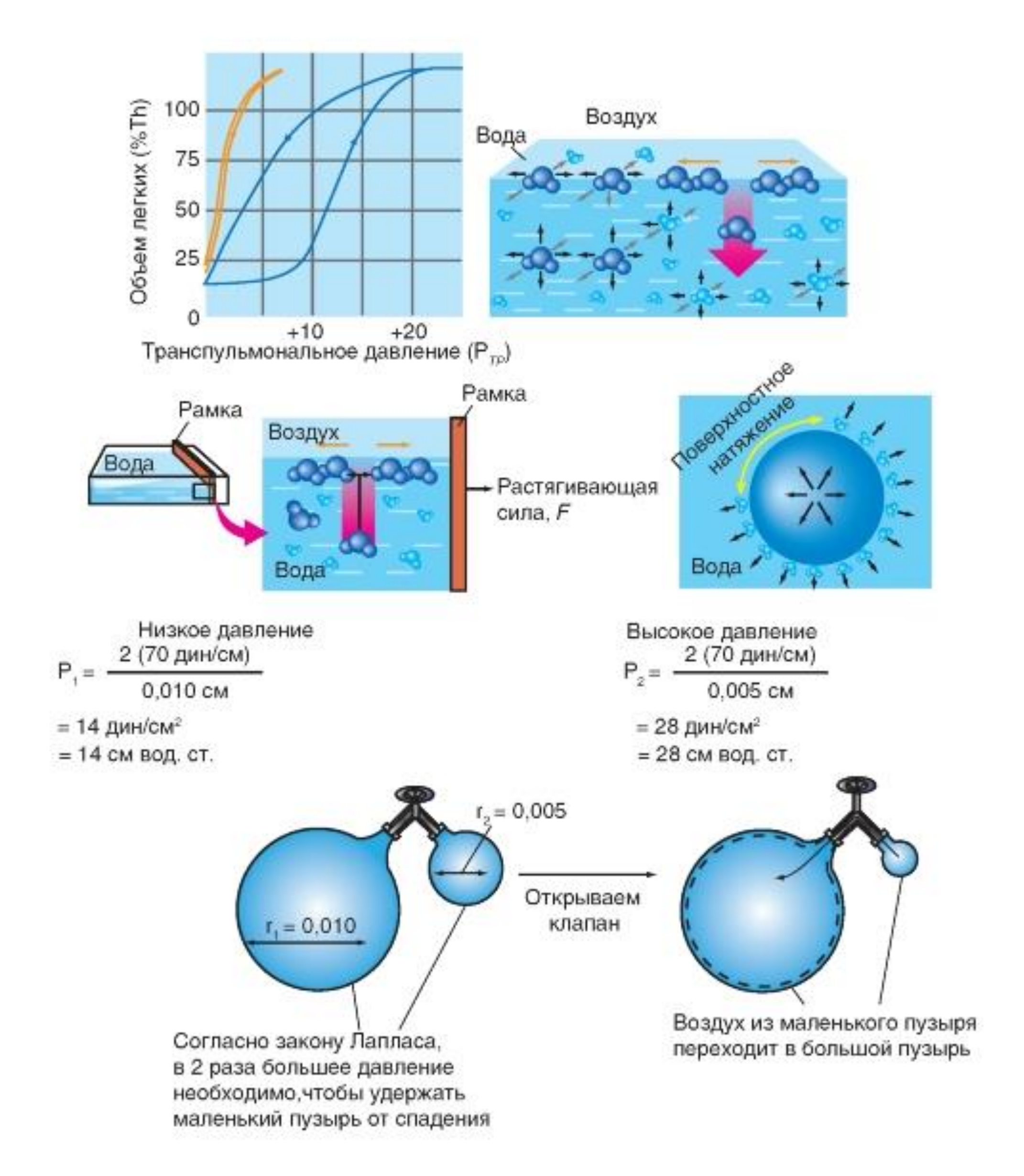
Легкое, заполненное жидкостью, намного более растяжимо, чем легкое, заполненное воздухом. Это эффект основывается на том, что помимо эластичных волокон, которые входят в состав ткани легкого, его растяжимости противодействуют силы поверхностного натяжения пленки жидкости, выстилающей изнутри альвеолы. Эти силы возникают на изогнутых пограничных поверхностях между жидкой и газообразной фазами, т.е. в альвеолах, которые в большей степени представляют изогнутые структуры в легком.

По закону Лапласа, в газовом пузыре, окруженном жидкостью, возникает трансмуральная разность давления (P_{tm}), величина которой зависит от радиуса пузыря (r) и от поверхностного натяжения жидкости на пограничной поверхности γ:

$$P_{tm} = \frac{2\gamma}{r}.$$

Не надо путать применение закона Лапласа к альвеолам, где в создании давления принимает участие только одна поверхность, и применение закона Лапласа, например, к банальному мыльному пузырю, где в создании давления принимают участие две поверхности. В последнем случае в числителе стоит 4γ.

Рис. 7-17. Закон Лапласа



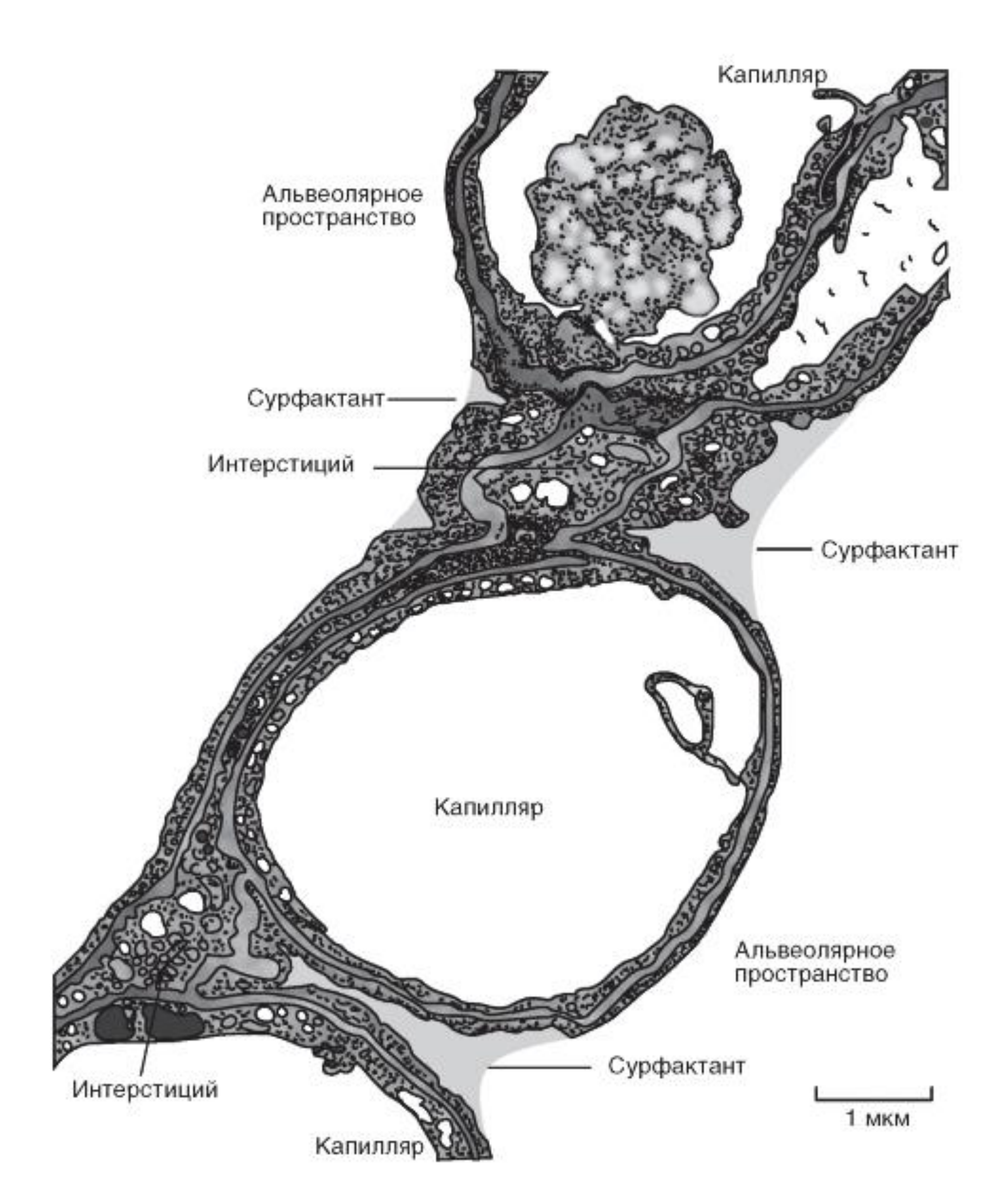
Обнаружение сурфактанта

В экстрактах легкого, в смывах и в жидкости, полученной из отечного легкого, удалось обнаружить присутствие вещества, резко понижающего поверхностное натяжение. Это вещество оказалось богатым фосфолипидами, липопротеидами, образующимися в клетках альвеолярного эпителия. Таким образом, стало возможным понять, почему величина поверхностного натяжения не столь велика, чтобы вызвать спадение альвеол и невозможность их растяжения в условиях, существующих при нормальном дыхании.

Интерес к этой проблеме значительно возрос, когда было обнаружено, что в легких нежизнеспособных новорожденных, погибших от асфиксии из-за невозможности дыхания (гиалиновый мембраноз новорожденных), снижено содержание поверхностно активного вещества. Поэтому вопрос приобрел значительный практический интерес, и стало выясняться значение изменений поверхностного натяжения легких и регулирующего его фактора при различных патологических состояниях, особенно с нарушениями дыхания и возникновением ателектазов. Появились десятки статей, посвященных этому веществу, которое стали называть сурфактантом. Роль сурфактанта была показана в опытах, где его активность подавлялась специально подобранными веществами, не влияющими на структуры легкого. Оказалось, что и в контрольных, и в подвергнутых такой обработке

легких альвеолы полностью расправляются при давлении в 22 см вод. ст., однако при понижении давления до 5 см вод. ст. объем альвеол контрольного легкого уменьшается лишь наполовину, в то время как альвеолы легкого с инактивированным сурфактантом спадаются даже при небольшом снижении - до 18 см вод. ст.

Рис. 7-18. Срез альвеолярной перегородки со скоплением сурфактанта, особенно в углах. Так устраняются сильные изгибы (маленькие радиусы изгибов), которые по закону Лапласа могли бы производить высокие ретракционные силы (давление распрямления)



Сурфактант

Существующее в легком поверхностное натяжение уменьшается при помощи пленки поверхностно активного вещества, названного сурфактантом, который действует как детергент.

Сурфактант представляет собой смесь, состоящую из фосфолипидов (90-95%), включающих, прежде всего, фофсатидилхолин (лецитин). Наряду с этим, сурфактант содержит четыре специфических для сурфактанта протеина (SP-A, SP-B, SP-C и SP-D), а

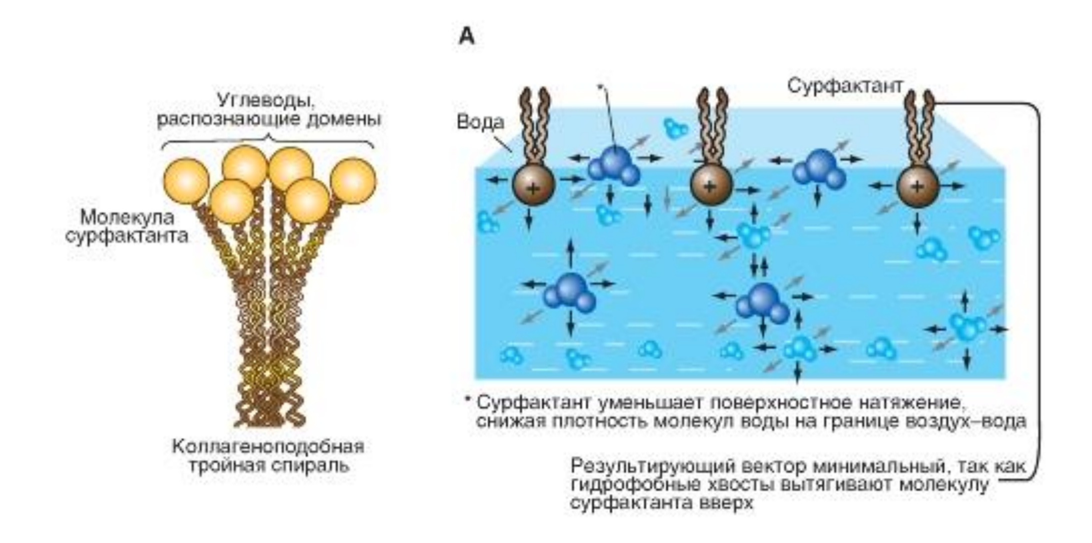
также небольшую часть угольного гидрата. Сурфактант образуется в эпителиальных клетках типа II альвеол (рис. 7-19 В). В секреторных везикулах эпителиальных клеток накапливаются ламеллярные тельца, которые затем в результате различных раздражений передаются в водный слой, выстилающий альвеолярное пространство изнутри. Там сурфактант с помощью протеина SP-A превращается в трубчатый миелин, а липидные и протеиновые части разделяются. Под действием протеинов SP-B и SP-C липиды располагаются в виде мономолекулярного слоя в пограничном слое жидкость/газ так, что их гидрофильные части заякариваются в водной фазе, а их липофильные части выпячиваются в газовую фазу. Активное поверхностное действие сурфактанта приписывается отталкивающим межмолекулярным силам этих липофильных частей. Иначе говоря, поскольку молекулы сурфактанта с одного конца - гидрофобны, а с другого - гидрофильны, действующие между ними силы молекулярного отталкивания противодействуют силам притяжения между молекулами воды, которые обусловливают поверхностное натяжение. Кроме того, эта жидкостная пленка, выстилающая альвеолы, сглаживает все углы и впадины альвеолярной стенки (рис. 7-19 А, Б).

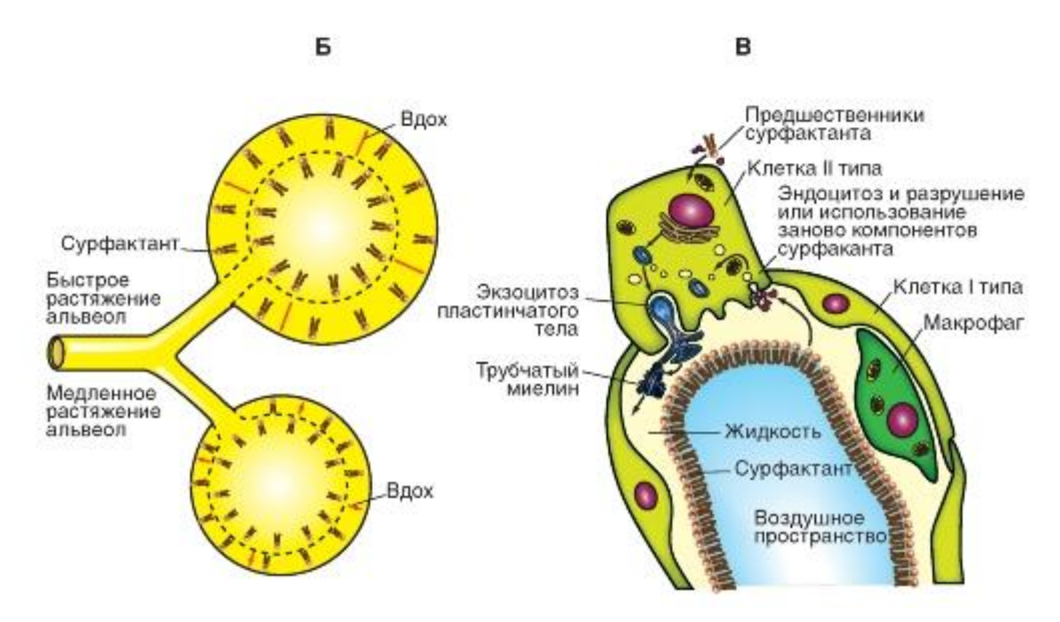
Путем прямого изучения физико-химических свойств пленки из экстракта, полученного из легких, было установлено, что она резко меняет свое поверхностное натяжение в зависимости от степени растяжения. При уменьшении в 2-4 раза поверхности слоя экстракта из легкого его поверхностное натяжение падает с 40-50 до 5-10 дин/см. Это явление, по-видимому, имеет большое значение в физиологических условиях, так как оно обеспечивает резкое снижение поверхностного натяжения «малых» альвеол (у которых оно велико) и незначительное снижение поверхностного натяжения «больших» альвеол (у которых оно мало). Оказалось, что пленка из легочного экстракта обладает гистерезисом, и ее поверхностное натяжение меняется в зависимости от частоты и длительности воздействия на размеры занимаемой ею площади.

В общем виде регуляция поверхностного натяжения в альвеолах с помощью сурфактанта сводится к тому, что: 1) снижается поверхностное натяжение альвеол и обеспечивается возможность их расправления и функционирования при небольшой разности между альвеолярным и плевральным давлением; 2) поверхностное натяжение тем больше снижается, чем меньше занимаемый ими объем; это способствует устранению опасности нестабильности альвеол. В результате сохраняется достаточная растяжимость легких (хотя и меньшая, чем если бы вообще фактор поверхностного натяжения не играл роли) и устраняется опасность ателектазов.

Растяжимость легких зависит как от поверхностного натяжения альвеол, так и от тканевых эластических структур легкого. Она выявляется в опытах с легкими, заполненными жидкостью, и определяет их растяжимость. Растяжимость таких легких значительно больше, чем содержащих воздух. Однако при относительно высоком давлении, когда объем легких приближается к максимальному, их растяжимость снижается. Отсюда можно заключить, что основное значение эластических структур легких сводится к тому, что: 1) они вносят свой компонент в эластическое сопротивление легких; 2) предохраняют легкие от перерастяжения. Последнее в физиологических условиях, по-видимому, особенно важно не только по отношению к легким в целом (которые защищены от перерастяжения грудной клеткой), но и для отдельных альвеол и их групп, предельные размеры которых в случаях высокого альвеолярного давления (например, при кашле) лимитируются эластическими свойствами составляющих их тканевых структур.

Рис. 7-19. Строение (А), механизм действия (Б) и метаболизм (В) сурфактанта





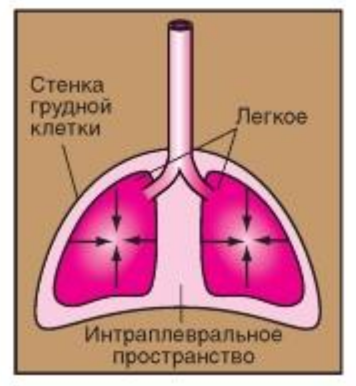
Эластическая тяга легких

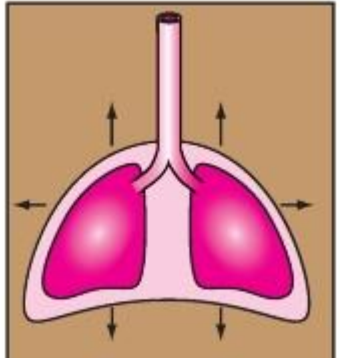
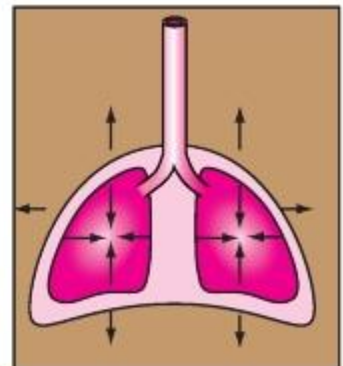
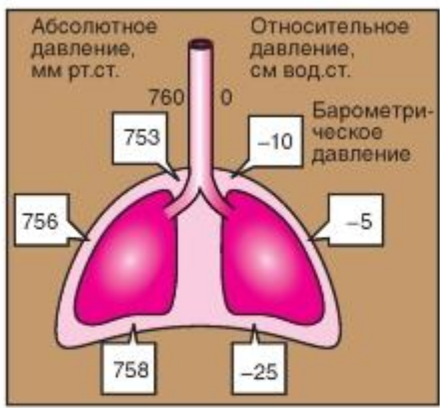
Легкое растянуто и стремиться сжаться, в то время как грудная клетка сжата и стремится расшириться.Эластическая тяга легкого (ретракционная сила легкого) и возвратная сила грудной клетки держатся в положении покоя дыхания, как весы и их соотношение таково, что плевральное давление является негативным. Легкое и грудная клетка не следуют этим силам потому, что в плевральной щели находится жидкость. Ее количество достаточно, чтобы сделать возможным скольжение листков плевры относительно друг друга без трения. Поскольку жидкость нерастяжима, листки плевры (а в сущности, легкое и грудная клетка) сцепляются также прочно, как два влажных стекла, которые, хотя легко передвигаются относительно друг друга, но с большим трудом могут быть разделены.

Эластическая тяга легких влияет также на бронхи (и сосуды), лежащие в ткани легкого, и существенно определяет их просвет. Так как в сущности большие и среднебольшие бронхи определяют сопротивление дыхательного пути (R_L), величина R_L сильно уменьшается с увеличением объема легкого. В положении покоя дыхания R_L достигает приблизительно 0,13 кПа/л • с. При очень небольшом объеме легких мелкие

воздухоносные пути, которые расправляются хуже, могут полностью спадаться, что обуславливает сильный подъем R_L.

Рис. 7-20. Эластическая тяга легких



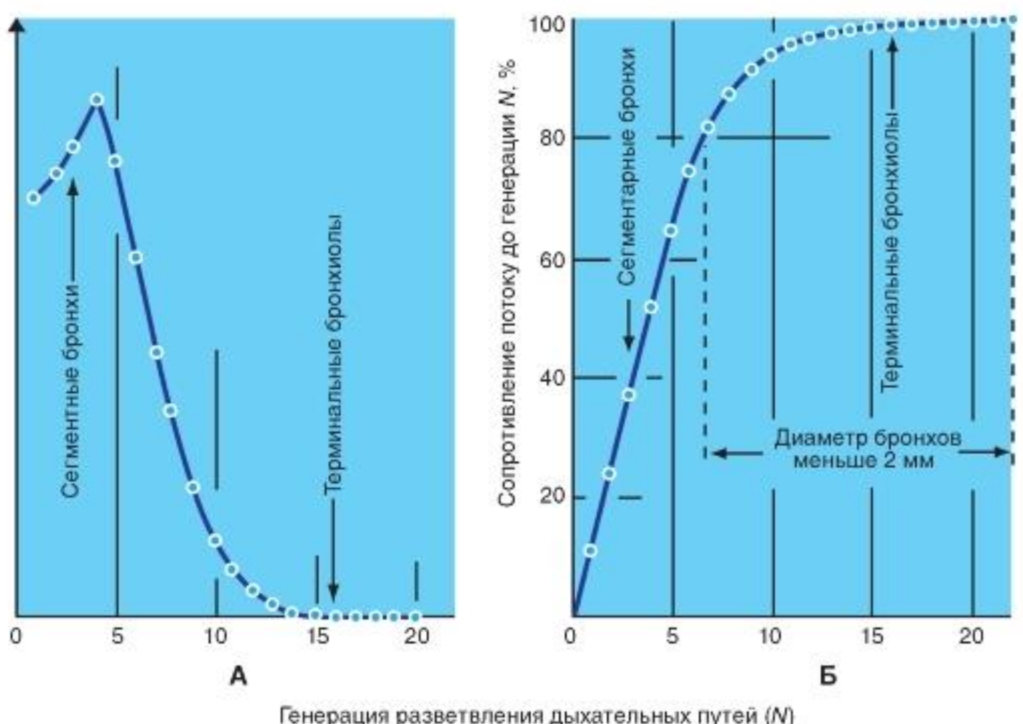




Сопротивление воздухоносных путей

Сопротивление воздухоносных путей локализуется в верхних дыхательных путях. Так как воздухоносные пути по мере разветвления бронхиального дерева к периферии становятся всегда все более узкими, можно было бы предположить, что именно самые узкие ветви оказывают наибольшее сопротивление дыханию. Число бронхов каждого уровня, сильно увеличивающееся к периферии, ведет, однако, к все большему увеличению суммарного диаметра, так что сопротивление воздухоносных путей, несмотря на сильно увеличивающееся сопротивление в отдельных бронхах, в сущности, локализовано в верхних дыхательных путях: во рту, носу и зеве, а также в трахее, долевых и сегментарных бронхах приблизительно до шестой генерации разветвления (рис. 7-21). На периферические воздухоносные пути с диаметром ниже 2 мм приходится менее 20% сопротивления дыханию. Именно эти отделы обладают наибольшей *compliance* (растяжимостью - C_L). Клинически это крайне важно, потому что заболевания легких часто начинаются на периферии. Измерение сопротивления воздухоносных путей не является и в этом случае адекватным диагностическим приемом для распознавания ранних стадий заболеваний. Должны применяться специальные диагностические исследования.

Рис. 7-21. Сопротивление потоку воздуха в дыхательном тракте.

А - сопротивление потоку воздуха во всех (параллельно расположенных) бронхах данной генерации разветвления N убывает по направлению к периферии. Б - около 80% общего сопротивления потоку воздуха оказывают дыхательные пути с диаметром выше 2 мм



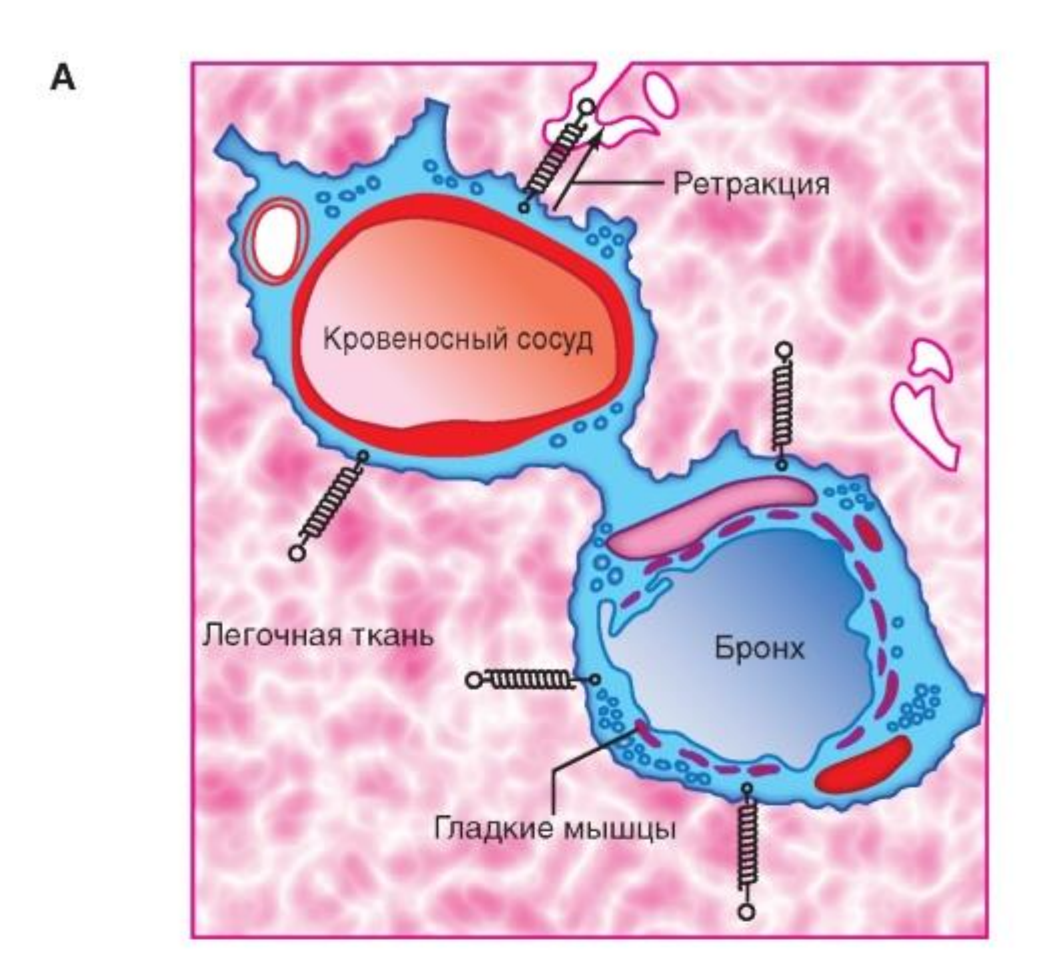
Модель крепления альвеол

Крепление альвеол друг другом является третьим фактором, определяющим эластичность легкого. Стремление к ретракции альвеол, имеющих большой объем, которые скреплены с альвеолами, имеющими меньший объем, растягивает последние, предотвращая их коллапс. Таким образом, коллапс альвеолы, имеющей меньший объем, предотвращается посредством ретракции окружающих альвеол, имеющих больший объем. Это эластичное взаимодействие в легочной ткани имеет большое значение для поддержания диаметра маленьких бронхов (и сосудов) в легочной ткани (рис. 7-22 А). Если уменьшается стремление к ретракции альвеол, имеющих большой объем, то это может привести к сужению или коллапсу маленьких бронхов, что приводит к увеличению сопротивления дыхательных путей. Подобного рода уменьшение эластичной ретракции (увеличение C_L) находят при легочной эмфиземе, при которой по различным причинам наступает чрезмерное вздутие легкого с атрофией ткани в периферических отделах легкого. То есть ретракционная сила не должна быть ни слишком большой (плотное легкое; трудности развертывания, например, при недостатке сурфактанта), ни слишком маленькой (вялое легкое; коллапс бронхиол, например, при эмфиземе).

Эластическая тяга легких влияет также на бронхи и сосуды, лежащие в ткани легкого и существенно определяет их просвет (рис. 7-22 А). Так как в сущности большие и среднебольшие бронхи определяют сопротивление дыхательного пути (R_L), величина R_L сильно уменьшается с увеличением объема легкого (рис. 7-22 Б). В положении покоя дыхания R_L достигает приблизительно 0,13 кПа/л • с. При очень небольшом объеме легких мелкие воздухоносные пути, которые расправляются хуже, могут полностью спадаться, что вместе обусловливает сильный подъеме R_L.

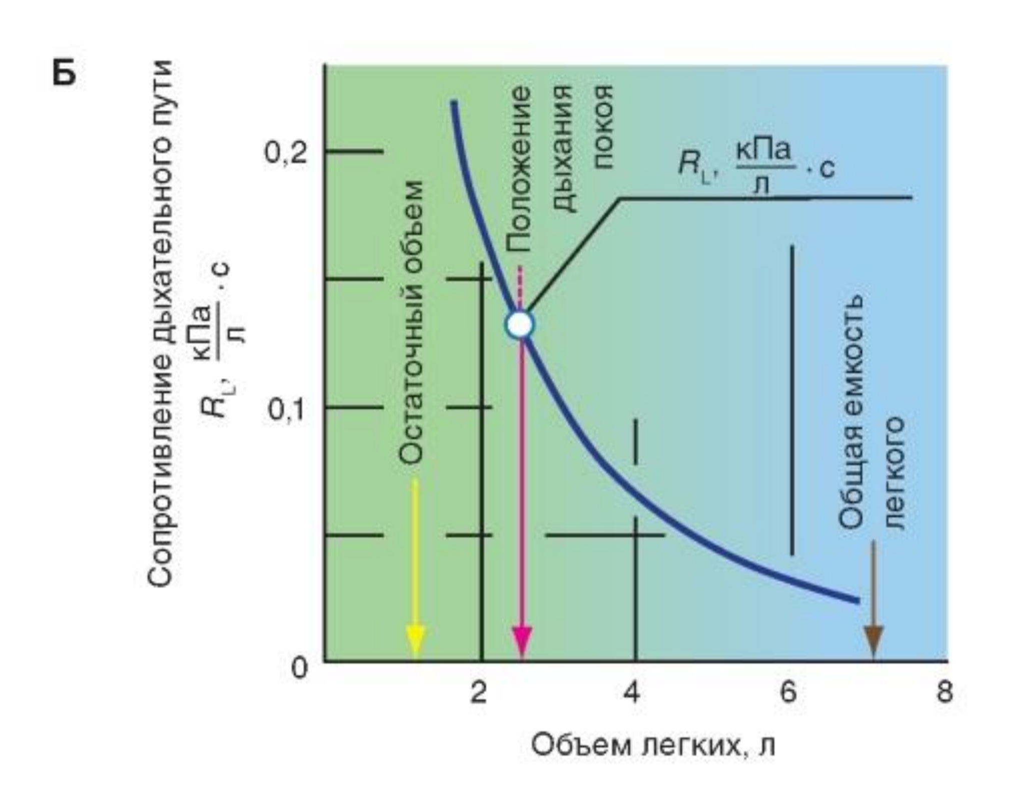
Рис. 7-22. Ретракция легочной ткани. Эластичная альвеолярная ткань осуществляет растяжение интропульмональных бронхов и сосудов, которые моделируются при помощи пружинок. Это растяжение увеличивается с увеличением легочного объема (ретракционная сила увеличивается)

А



Ретракция
Кровеносный сосуд
Легочная ткань
Бронх
Гладкие мышцы

Б



Сопротивление дыхательного пути
R_L, $\frac{кПа}{л} \cdot c$
0,2
0,1
0
Остаточный объем
Положение дыхания покоя
R_L, $\frac{кПа}{л} \cdot c$
Общая емкость легкого
2
4
6
8
Объем легких, л

Измерение альвеолярного давления

Мы вновь прибегаем к построению, причем на этот раз мы дополнительно измеряем с помощью пневмотахографа интенсивность дыхательного потока (V - объемная скорость вентиляции) во время дыхания испытуемого. На рис. 7-23 представлены измеренные во времени изменения дыхательного объема (V), интенсивности дыхательного потока (V) и плеврального давления (P_{pl}). При крайне медленном дыхании с едва измеримой, незначительной интенсивностью дыхательного потока получаются кривые, обозначенные на рис. 7-23 синим цветом. Объем повышается при вдохе от точки A через точку B к точке C и падает далее вновь при выдохе. Плевральное давление остается отрицательным при положении покоя дыхания и становится во время вдоха еще в большей степени отрицательным. Альвеолярное давление остается относительно небольшим, так как небольшая интенсивность дыхательного потока также не ведет к большим перепадам давления вдоль дыхательных путей.

Если испытуемый дышит тем же самым объемом с высокой интенсивностью дыхательного потока, то он нуждается в существенно высокой «движущей» разности давления. Для того чтобы произошел вдох, альвеолярное давление (P_A) должно быть при вдохе негативнее, при выдохе - позитивнее. Но при этом, при каждом объеме легкого, разность P_A-P_{p1} примерно одинакова, как и в отсутствии потока воздуха, так как она определяется только эластичностью легкого, которое не зависит от активности дыхательных мышц (см. выше). Отсюда плевральное давление во время вдоха с выраженной интенсивностью дыхательного потока (имеющей большое значение), должно стать еще негативнее (рис. 7-23 оранжевая кривая AB'C), чем при незначительной интенсивности дыхательного потока (голубая кривая ABC). Разность плеврального давления между голубой и оранжевой кривыми является как раз искомой «движущей» разностью давления, т.е. альвеолярным давлением P_A. Если разделить эту разность на соответствующее значение V, то получают искомое сопротивление дыхательных путей (R_L).

Альвеолярное давление можно также измерить методом общей плетизмографии, и из зарегистрированного при этом отношения «давление-интен- сивность потока» можно вывести сопротивление дыхательных путей.

При спокойном дыхании давление потока воздуха вдоль дыхательных путей достигает максимум 0,1 кПа, однако при учащенном дыхании это значение может сильно возрастать. Тогда при вдохе должны создаваться, соответственно, более сильные негативные плевральные давления, а при выдохе плевральное давление может даже стать позитивным с опасностью компрессии дыхательных путей.

Рис. 7-23. Объемная скорость вентиляции, альвеолярное давление и плевральное давление.

Уравнение, связывающее давление и расход (т.е. объемную скорость), при *ламинарном потоке* было впервые выведено французским врачом Пуазейлем:

$$\dot{V} = \frac{P\pi r^4}{8\eta l},$$

где V - расход, P - давление, создающее поток (AP), r - радиус трубки, η - вязкость, l - длина трубки). Из уравнения видно, что давление пропорционально расходу (P = KV).

Поскольку сопротивление потоку R равно давлению, деленному на расход, можно записать:

$$R = \frac{8\eta l}{\pi r^4}.$$

Как видно, наибольшую роль играет радиус трубки. Важно также, что на взаимоотношение между давлением и расходом влияет вязкость, а не плотность вещества.

Одна из особенностей ламинарного потока заключается в том, что частицы газа в центре трубки передвигаются со скоростью, в 2 раза превышающей среднюю. Распределение скоростей движения частиц по диаметру трубки называется *профилем скорости.*

Особенности *турбулентного потока* совершенно иные. Давление в этом случае пропорционально уже не расходу, а квадрату расхода ($P = KV^{?2}$). Кроме того, вязкость при таком режиме не играет существенной роли, зато увеличение плотности при данном расходе повышает перепад давлений. Профиль скоростей с максимумом в области оси трубки для турбулентного потока нехарактерен.

Будет поток ламинарным или турбулентным, в значительной степени зависит от так называемого числа Рейнольдса (Re):

$$Re = \frac{2rvd}{\eta},$$

где d - плотность, v - средняя линейная скорость, r - радиус трубки, η - вязкость. В прямых гладких трубках турбулентность возможна при числе Рейнольдса больше 2000. Из уравнения видно, что турбулентный поток легче возникает при высоких скоростях и в широких трубках. Кроме того, вещества с низкой плотностью (например, гелий) имеют меньшую тенденцию к турбулентности.

Применить все эти закономерности к такой сложной системе трубок, как бронхиальное дерево - со всеми его разветвлениями, изменениями диаметра и неровными стенками - трудно. Особенности потока очень сильно зависят от «входных» характеристик трубки. Поскольку бронхиальное дерево постоянно ветвится, можно полагать, что истинный ламинарный поток возникает лишь в самых мелких воздухоносных путях, где число Рейнольдса очень мало (в конечных бронхиолах - около 1). В остальных участках течение носит переходный характер. Турбулентный поток может наблюдаться в трахее, особенно при физической нагрузке, когда скорость тока воздуха возрастает. В целом для расчета «перепада» давления в бронхиальном дереве следует использовать как первую, так и вторую степени расхода воздуха: $P = K_1V + K_2V^2$.

Уравнение, связывающее давление и расход (т.е. объемную скорость),

Применить все эти закономерности к такой сложной системе трубок, как бронхиальное дерево - со всеми его разветвлениями, изменениями диаметра и неровными стенками - трудно. Особенности потока очень сильно зависят от «входных» характеристик трубки. Поскольку бронхиальное дерево постоянно ветвится, можно полагать, что истинный ламинарный поток возникает лишь в самых мелких воздухоносных путях, где число Рейнольдса очень мало (в конечных бронхиолах - около 1). В остальных участках течение носит переходный характер. Турбулентный поток может наблюдаться в трахее, особенно при физической нагрузке, когда скорость тока воздуха возрастает. В целом для расчета «перепада» давления в бронхиальном дереве следует использовать как первую, так и вторую степени расхода воздуха: $P = K_1V + K_2V^2$.

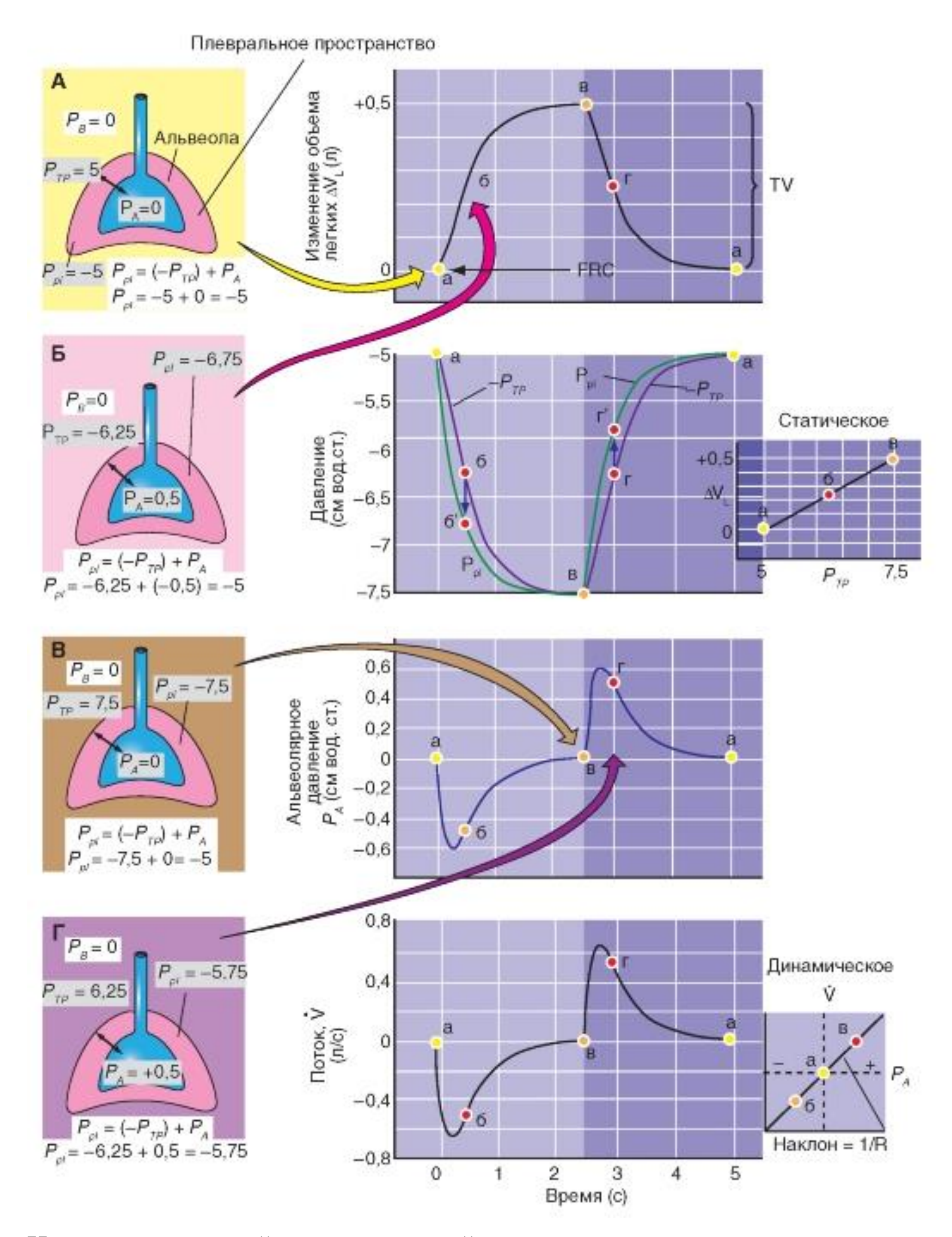
• аппарат дыхания: P_A «трансдыхательный аппарат» - разность давления, т.е. разность давления между внутренней средой легкого и внешней поверхностью грудной клетки.

В течение полного дыхательного цикла - вдоха около 500 мл, и последующего выдоха - сначала генерируется негативное, а затем позитивное давление P_A. Четыре панели на рис. 75 показывают идеализированное время развития пяти ключевых параметров.

Отметим, что если вдыхать определенный объем (измеренный спирометром) и задерживать дыхание при открытой голосовой щели (заставляя дыхательные мышцы напрягаться), то альвеолярное давление будет равным атмосферному, принятому за ноль (рис. 7-25 А). Трансмуральное давление легкого (P_A - P_{pl}) равно -P_{p1}, так как $P_A = 0$. С помощью пищеводного зонда измеряется не -P_{p1}, а само P_{p1}.

Рис. 7-25. Связь альвеолярного (P_A) и плеврального (P_{p1}) давлений во время дыхательного цикла.

На рисунке введены обозначения: P_B - барометрическое давление, P_A - альвеолярное давление, P_{pl} - давление в плевральной полости, P_{TP} - транспульмональное давление. Все величины давления представлены в см вод. ст. V_L - объем легких; *V* - интенсивность дыхательного потока. Цветные точки на графиках в правой части рисунка, отмеченные как а, б, в, г, соответствуют номеру иллюстрации на левой части рисунка А, Б, В, Г. Строчными буквами промаркированы ситуации: а - до начала вдоха, б - половина вдоха, в - полный вдох, г - половина выдоха



Изменение давлений в респираторной системе во время дыхательного цикла

Во время вдоха инспираторные мышцы отклоняют дыхательный аппарат от положения равновесия. При нормальном спокойном дыхании положение покоя дыхания достигается в конце выдоха. Выдох, напротив, следует пассивно при помощи эластичных возвратных сил, точно так же, как растянутая пружина сама возвращается в исходное положение.

Дилатация и спадение воздухоносных путей при потоке воздуха обусловлена компрессией, т.е. сжатием воздухоносных путей под действием внутригрудного давления. На рис. 7-26 схематично изображены действующие на них силы. Давление, приложенное снаружи, здесь соответс-твует внутриплевральному (хотя практически все гораздо сложнее). Схема легкого с интраторокальными дыхательными путями при задержке дыхания представлена на рис. 7-26 Б. Давление в альвеолах (P_A) и в дыхательных путях (P_{aw}) равно нулю (равно атмосферному). На основе эластичного движения легкого

плевральное давление P_{pl} является на значение P_{el} ниже, чем P_A. Эта трансмуральная разность давления $P_{el} = P_A - P_{pl}$ держит дыхательные пути открытыми. Перед началом вдоха давление в воздухоносных путях везде равно нулю (воздушного потока нет - рис. 7-26 Б), а, поскольку внутриплевральное давление составляет -5 см вод.ст. (рис. 7-26 Б; график), на эти пути действует давление 5 см вод.ст., поддерживающее их в открытом состоянии. В момент начала вдоха (рис. 7-26 А) внутриплевральное и внутриальвеолярное давления снижаются (мы допускаем, что объем легких остался прежним и пренебрегаем сопротивлением тканей), и в дыхательных путях создается воздушный поток. Внутреннее давление по ходу дыхательных путей падает. К концу вдоха поток воздуха прекращается и на дыхательные пути действует трансмуральное давление 8 см вод.ст. В начале форсированного выдоха (рис. 7-26 Г) и впутриплевральное, и альвеолярное давления возрастают. Когда начинается движение воздуха, давление по ходу дыхательных путей падает и стремится перекрыть дыхательные пути. Происходит спадение воздухоносных путей, и ограничивать поток начинает давление снаружи дыхательных путей, т.е. внутриплевральное. Таким образом, эффективное движущее давление для воздушного потока становится равным внутриальвеолярному за вычетом внутриплеврального. Скорость воздушного потока в этом случае не зависит от давления в ротовой полости. Следует отметить, что при попытке повысить расход воздуха, увеличив усилие дыхательных мышц (за счет возрастания внутриплеврального давления), эффективное «движущее» давление не изменится. Иными словами, расход воздуха в данной ситуации не зависит от усилия. Максимально возможный расход при уменьшении легочного объема снижается, так как уменьшается разница между внутриальвеолярным и внутриплевральным давлением, кроме того, воздухоносные пути становятся уже. Видно также, что расход не зависит от сопротивления дыхательных путей, расположенных проксимальнее области спадения.

Схема легкого с дыхательными путями при задержке дыхания представлена на рис. 7-27 А. Давление в альвеолах (P_A) и в дыхательных путях является равным нулю (равно атмосферному $P_Б$). Если ориентироваться на общую емкость легких (TLC), то P_A равно 0 потому, что рассматривается статическое состояние, при котором P_{TP} (транспульмональное давление) равно +30 см вод.ст. при поддерживаемой общей емкости легких(TLC), и P_{pl} (давление в плевральной полости) равно, таким образом -30 см вод.ст. Теперь, начиная от значения TLC, человек делает максимальный форсированный выдох. Рис. 7-27 Б показывает давление в легких и дыхательных путях в начале этой процедуры. В начале форсированного выдоха и впутриплевральное, и альвеолярное давления возрастают.

На рис. 7-27 В представлены кривые зависимости объема легких от дыхательного потока (кривая «поток-объем»). Измеренные наосновеспирограммы форсированного выдоха значения экспираторной интенсивности дыхательного потока (V_E) и объема (V) могут накладываться друг на друга. При этом получают кривые зависимости объема легких от экспираторной интенсивности дыхательного потока. Уже после начала выдоха (исходя из максимального вдоха = TLC) V_E достигает максимума (максимальная экспираторная интенсивность дыхательного потока, V_{Emax}), затем величина V_E вместе с объемом линейно падает до значений, близких к остаточному объему. Если сопоставляют кривую зависимости объема легких от экспираторной интенсивности дыхательного потока при других экспираторных формах, например, с меньшим напряжением или при более медленной и затем форсированной экспирации, то получают абсолютно различные кривые. Однако последняя часть напряжения дыхания является совершенно независимой (левая часть кривой). Это объясняется тем, что плевральное давление, которое становится позитивным при форсированном выдохе, сжимает мелкие дыхательные пути так, что повышение экспираторного напряжения не повышает экспираторную интенсивность потока.

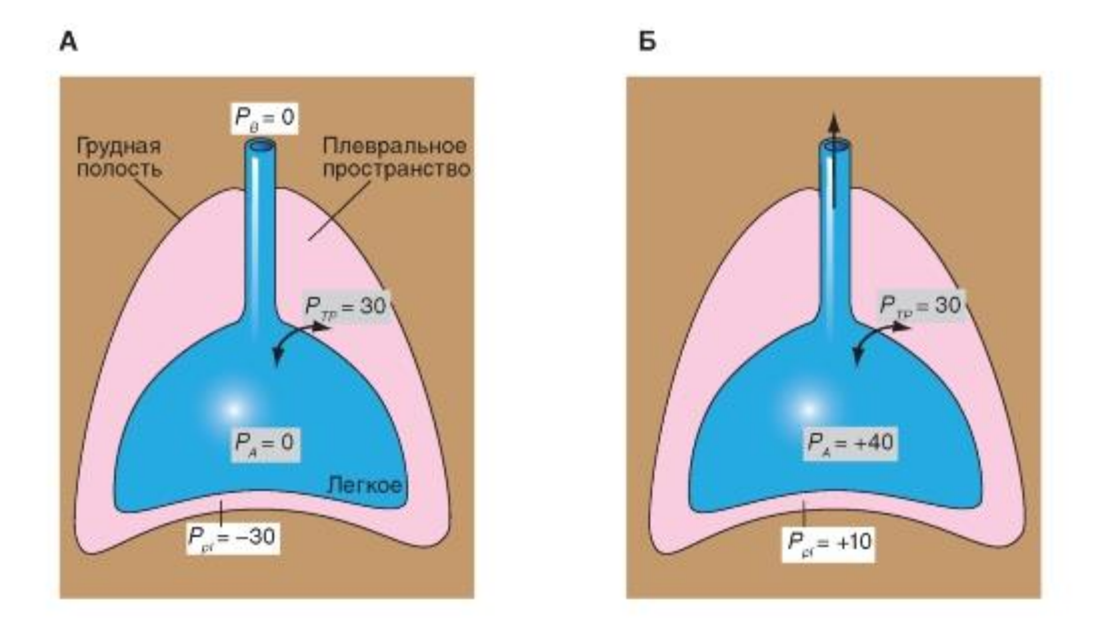
В здоровых легких эта динамическая компрессия дыхательных путей наступает только при форсированном выдохе. В нормальных условиях дыхательные пути, благодаря ретракции легких, находятся в открытом состоянии. Проявлением ретракции является отрицательное плевральное давление (P_{pl}). Но при сильном напряжении выдоха P_{pl} становится положительным и более высоким, чем в мелких дыхательных путях, которые потом под действием положительного P_{pl} сжимаются. Это особенно проявляется при уменьшенной ретракции легочной ткани (C_L повышено) и при повышенном сопротивлении дыхательных путей, когда «движущая» разность давления увеличивается. Но динамическая компрессия дыхательных путей имеется только при выдохе, но не при вдохе, при котором P_{pl} становится более отрицательным и держит дыхательные пути открытыми.

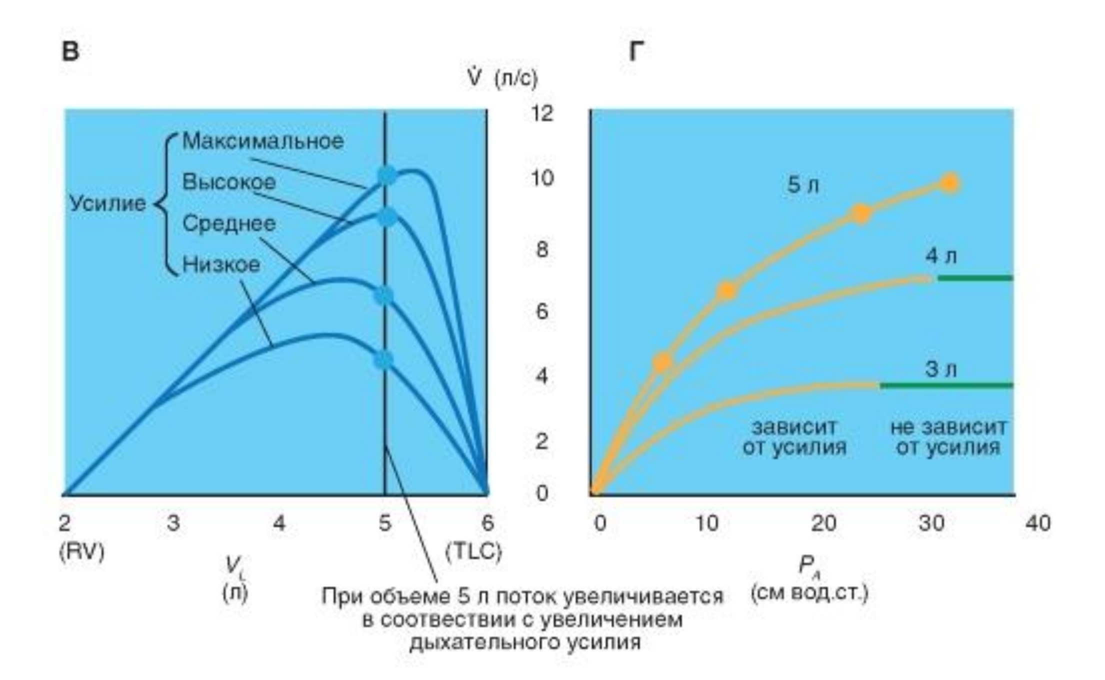
Рис. 7-27 Г иллюстрирует зависимость «поток- усилие». Заметим, кроме того, что инспираторная работасостоит из работы по преодолению эластических сопротивлений при растяжении легкого и грудной клетки и по преодолению вязкого сопротивления (равна работе по преодолению трения, что равно сумме аэродинамического сопротивления воздухоносных путей, вязкого сопротивления тканей и инерционному сопротивлению). Инспираторная работа должна привести к инспираторному движению воздуха. Инспираторная работа против эластических сил (как у металлической пружины) «аккумулируется» и опять применяется для производства экспираторной работы. Потенциальной энергии, накопленной при инспираторной работе дыхательных мышц, достаточно, чтобы обеспечить преодоление вязких сил при экспирации. Отсюда следует, что при выдохе не требуется, чтобы мышцы при спокойном дыхании производили работу, а это значит, что выдох является пассивным при спокойном дыхании.

Рис. 7-27. Форсированный выдох.

А - отсутствие потока. Б - максимальный форсированный выдох. В - кривые «поток-объем» легкого. При форсированной экспирации (исходя из 100% общей емкости легкого) до остаточного объема достигается максимальная экспираторная сила дыхательного потока (V_{Emax}). Левая часть кривой независима от напряжения дыхания, т.е. и при других экспираторных формах одинакова по форме с кривой максимального экспираторного напряжения. Г - кривые «поток усилие».

P_B - барометрическое давление, P_{pl} - давление в плевральной полости, P_A - альвеолярное давление, P_{TP} - транспульмональное давление. Все величины давления представлены в см вод.ст.





Альвеолярная вентиляция

С каждым литром воздуха мы вдыхаем около 170 мл O_2. Часть кислорода попадает в альвеолярное пространство и оттуда в кровь, так что выдыхаемый воздух при нормальном дыхании в покое содержит еще около 130 мл O_2 на литр. Если вентиляция при неменяющемся поступлении O_2 в кровь повышается, то выдыхается даже еще большее количество O_2. Если, наоборот, потребность организма в O_2 повышается, но повышения вентиляции в одинаковой мере не происходит, то потребляется большее количество O_2 из вдыхаемого воздуха.

Важное соотношение между вентиляцией V_E (измеренной на выдохе), поступлением O_2 или (количество O_2, поступившее за единицу времени) и экспираторным составом газа можно выразить следующим уравнением:

$$\dot{V}_{O_2} = \dot{V}_E \cdot (F_I - F_E), \qquad (1)$$

где F_I и F_E являются, соответственно, фракциями O_2 во вдыхаемом воздухе или выдыхаемом воздухе. Длявыделения CO_2 (выделенное количество CO_2 за единицу времени, V_{CO2}) подходит аналогичное соотношение (причем инспираторная фракция CO_2 $F_{I\ CO2}$ равна нулю):

$$\dot{V}_{CO_2} = \dot{V}_E \cdot F_{E\,CO_2}\,. \qquad (2)$$

Объемная скорость легочной вентиляции или

просто вентиляция, представляющая собой объем газа, вдыхаемого или выдыхаемого за единицу времени, определяется большей частью из дыхательного объема (V_T) и частоты дыхания (f_R):

$$\dot{V}_E = V_T \cdot f_R\,. \qquad (3)$$

Инспираторный и экспираторный объемы являются практически одинаковыми. Незначительные различия получаются из того, что несколько меньший объем CO_2 выдыхается, чем вдыхается O_2. При дальнейшем рассмотрении можно пренебречь этими различиями, которые благодаря вводу так называемой азотной коррекции могут быть учтены, и символ V_T характеризует дыхательный объем, измеренный на выдохе. Соответствующие различия имеются между инспираторной и экспираторной вентиляцией, которые, однако, как крайне незначительные, не должны приниматься во внимание. Вместо символа V_T для вентиляции чаще употребляется символ V_E , который подразумевает, что вентиляция большей частью измеряется в условиях выдоха, например, благодаря сбору выдыхаемого воздуха в спирометре.

При использовании уравнений (1) и (2) должны учитываться условия измерения. Так V_{O2} и V_{CO2} вводились в STPD, но V_E - в BTPS. С учетом приведенных ниже уравнений:

$$P_x = F_x \cdot (P - P_{H_2O}) \qquad \text{и}$$

$$\frac{V_{BTPS}}{V_{ATPS}} = \frac{310}{T_S} \cdot \frac{P_B - P_{H_2O}}{P_B - 6.3} \approx 1.10$$

$$\frac{V_{BTPS}}{V_{STPD}} = \frac{310}{273} \cdot \frac{101}{P_B - 6.3} \cdot \frac{115}{P_B - 6.3} \approx 1.17,$$

эти пересчеты могут быть внесены в уравнения (1) и (2), и фракция F может быть заменена парциальным давлением P (которое при дальнейшем рассмотрении газообмена является предпочтительным). Отсюда получается:

$$\dot{V}_{O_2} = \frac{1}{115} \cdot \dot{V}_E \cdot (P_I - P_E)_{O_2} \qquad (4)$$

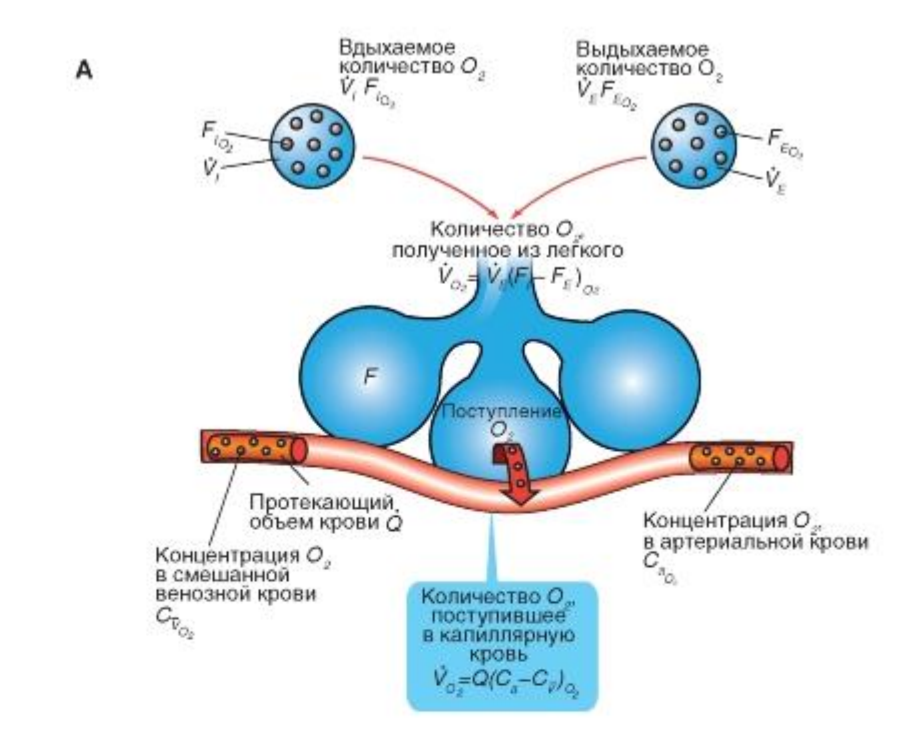
$$\dot{V}_{CO_2} = \frac{1}{115} \cdot \dot{V}_E \cdot (P_E)_{CO_2} \qquad (5)$$

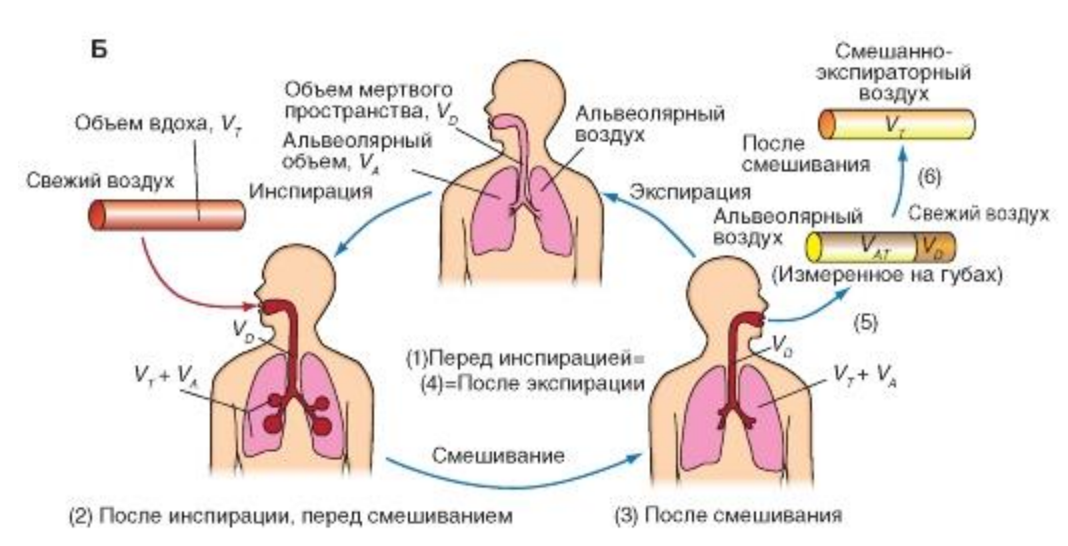
(V_{O2} и V_{CO2} в 1_{STPD}; V_E в 1_{BTPS}; P в кПа; число 115 имеет размерность кПа и обладает другим значением, если P измеряется в других единицах).

Уравнения (4) и (5) демонстрируют простой путь измерения важных величин поступления O_2 (V_{O2}) ивыделения CO_2 (V_{CO2}) в легких. Кроме того, нужно только собрать выдыхаемый воздух (смешанный выдыхаемый газ) и в нем измерить фракции O_2 и CO_2 или их парциальное давление. Вентиляция (объем дыхания за единицу времени или, иначе, объемная скорость вентиляции) V_E оказывается собранным объемом газа за единицу времени.

Рис. 7-28. Поступление O_2 в легкие и выделение CO_2.

А - балансы поступления O_2 с дыханием и поступлением O_2 в кровь легочных капилляров. Б - альвеолярный воздух и выдыхаемый воздух. Перед инспирацией (1) альвеолярное и мертвое пространства заполняются (от последней экспирации) альвеолярным воздухом. После инспирации (2) дыхательного объема V_T расширяется альвеолярное пространство на величину V_T Часть V_T - V_D = V_{TA} свежего воздуха, поступившего при вдохе, достигло альвеолярного пространства, остаток (V_D) находится в мертвом пространстве. Часть свежего воздуха, достигшего альвеолярного пространства, смешивается (во время инспирации) с альвеолярным воздухом (3), что освежает последний. При экспирации выдыхается прежде всего, воздух мертвого пространства (V_D , свежий воздух), потом альвеолярный воздух (V_{TA}) (5). Смесь обеих частей образует смешанно-экспираторный воздух (6). Концентрация газов в легком является в конце экспирации (4) равной токовой как перед инспирацией (1). Так как во время общего дыхательного цикла O_2 диффундирует в кровь и CO_2 из крови в альвеолярное пространство, освеженный альвеолярный газ (3) опять теряет O_2 и обогащается CO_2





Структура и функции гемоглобина

Кислород и углекислый газ частично переносятся в крови в физически растворенном виде. Физическое растворение O_2 с CO_2 подчиняется закону Генри, согласно которому количество растворенного в жидкости газа пропорционально его парциальному давлению, поэтому содержание физически растворенного O_2 в крови крайне мало. Из-за своей незначительной физической растворимости O_2 транспортируется в основном транспортным протеином-гемоглобином (Hb), на котором атомы железа в геме обратимо связываются с кислородом, т.е. кислород в крови химически связан с гемоглобином.

Гемоглобин - это хромопротеид, представляющий собой тетрамер (рис. 7-29 А). Молекулярная масса каждой цепи - около 16 100 Да, поэтому молекула гемоглобина, состоящая из четырех субъединиц, имеет молекулярную массу около 64 500 Да. Каждый мономер состоит из гема и глобина. Гем - это порфириновое соединение, связанное с одним атомом железа (рис. 7-29 Б). Глобин - это полипептид, представляющий собой α-цепь (141 аминокислота) или β-цепь (146 аминокислот). Гомология между α-и β-цепью достаточно высока, что дает возможность цепям иметь одинаковые конформации. Таким

образом, комплекс гемоглобина имеет форму [a(Гем)]$_2$[β (Гем)]$_2$ и может связывать 4 молекулы O_2.

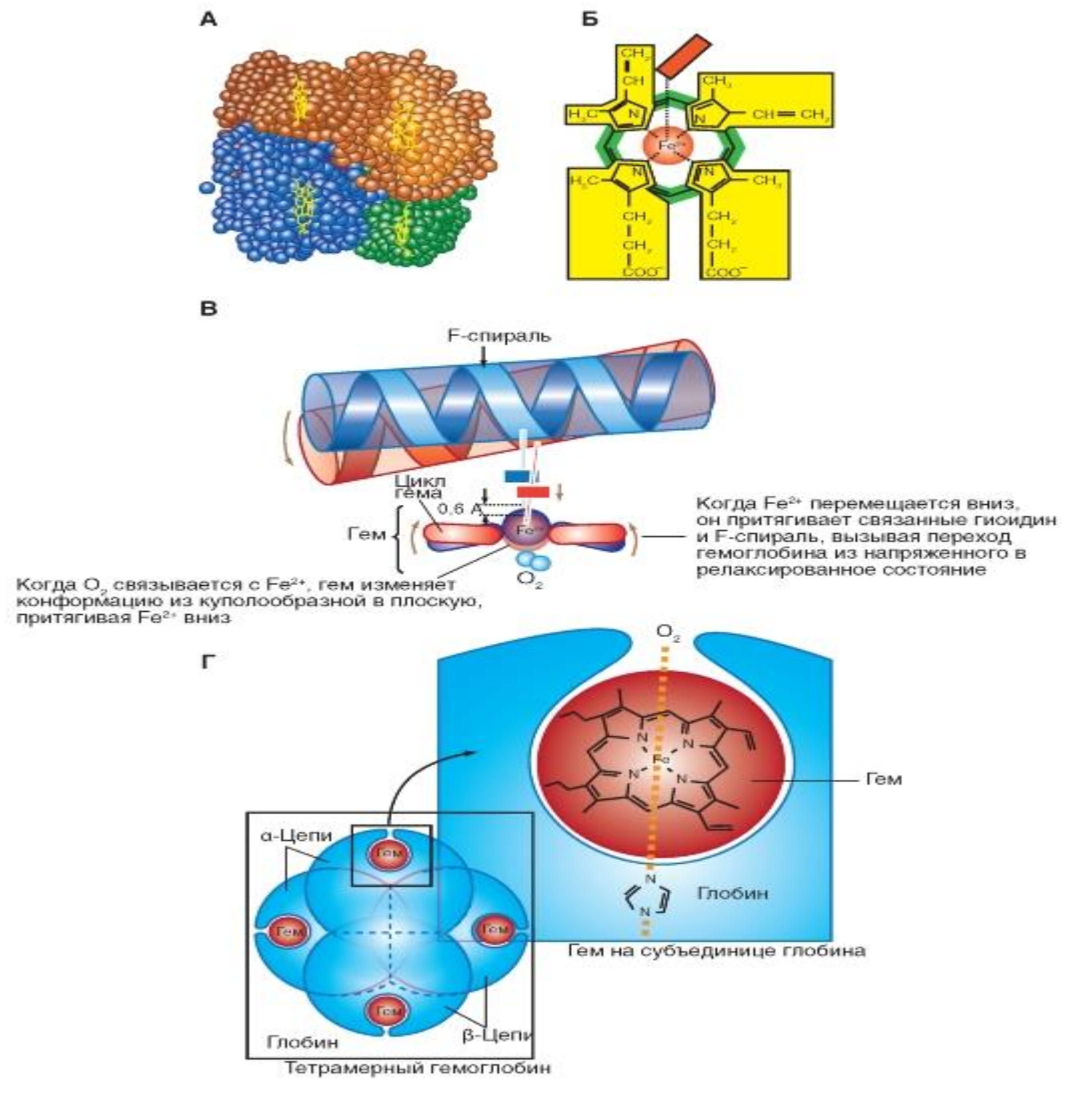
Когда O_2 связывает Fe^{2+}, гем переходит из куполообразной в плоскую конформацию, оттягивая Fe^{2+} вниз (рис. 7-29 В)

При обратимой реакции присоединения к гему молекула O_2 связывается с атомом железа, которое находится во второй степени окисления (т.е. это двухвалентное железо Fe^{2+}). Соеди-нение, образовавшееся в результате связывания называется оксигемоглобин (HbO_2), тогда как гемоглобин без O_2 называется дезоксигемоглобин (Hb). Это присоединение O_2, которое проходит без изменения степени окисления (оксидации) железа, называется оксигенацией (это не оксидация или окисление), отщепление O_2 - дезоксигенация. В 2% случаев глобин взрослых представляет собой HbA_2 и состоит из 2 α-субъединиц и 2 δ-субъединиц. В отличие от глобина взрослых HbA_1, глобин плода HbF состоит из двух α-цепей и двух γ-цепей.

Оксигенированная кровь светло-красная, тогда как дезоксигенированная - синевато-темнокрасная (синюшно-багровый цвет НЬ). Если абсолютная концентрация дезоксигенированного гемоглобина в капиллярной крови повышается более, чем на 50 г/л, то это приводит к посинению кожи и слизистых покровов (цианоз).

Рис. 7-29. Гемоглобин.

А - гемоглобиновый тетрамер. Б - молекула гена. В - конформационные изменения при связывании O_2. Г - масса связывания O_2 в молекуле гемоглобина



Связывание кислорода с гемоглобином

Чтобы лучше представить свойства реакции связывания O_2 гемоглобином, принимают во внимание только концентрацию O_2, связанного с гемоглобином, это значит, концентрацию оксигенированного гема в гемоглобине (HbO_2). Ее можно соотнести к кислородной емкости крови, что значит к общей, способной к связыванию, концентрации гемоглобина, и таким образом, получить насыщение O_2:

$$S_{O_2} = \frac{[HbO_2]}{[Hb] + [HbO_2]}.$$

В этом случае [Hb] отражает концентрацию дезоксигенированного гема в гемоглобине. (Также кратко обозначаются как [Hb] и [HbO_2] концентрации дезоксигенированного и оксигенированного гемоглобина. Но надо помнить, что каждый моль гемоглобина может связать четыре моля O_2. S_{O2} может принимать значения между 0 (полностью дезоксигенированный гемоглобин) и 1,0 (полностью оксигенированный гемоглобин). Концентрация химически связанного O_2 является в крови произведением S_{O2} и кислородной емкости.

Рис. 7-31 демонстрирует кривую связывания гемоглобина, как зависимость насыщения гемоглобина кислородом от P_{O2} (сатурационная кривая O_2). Важным параметром для описания этой кривой является $P_{0.5}$, что соответствует P_{O2} при половинном насыщении гемоглобина (S_{O2} = 0,5). В человеческой крови $P_{0,5}$ = 3,6 кПа = 27 мм рт.ст.

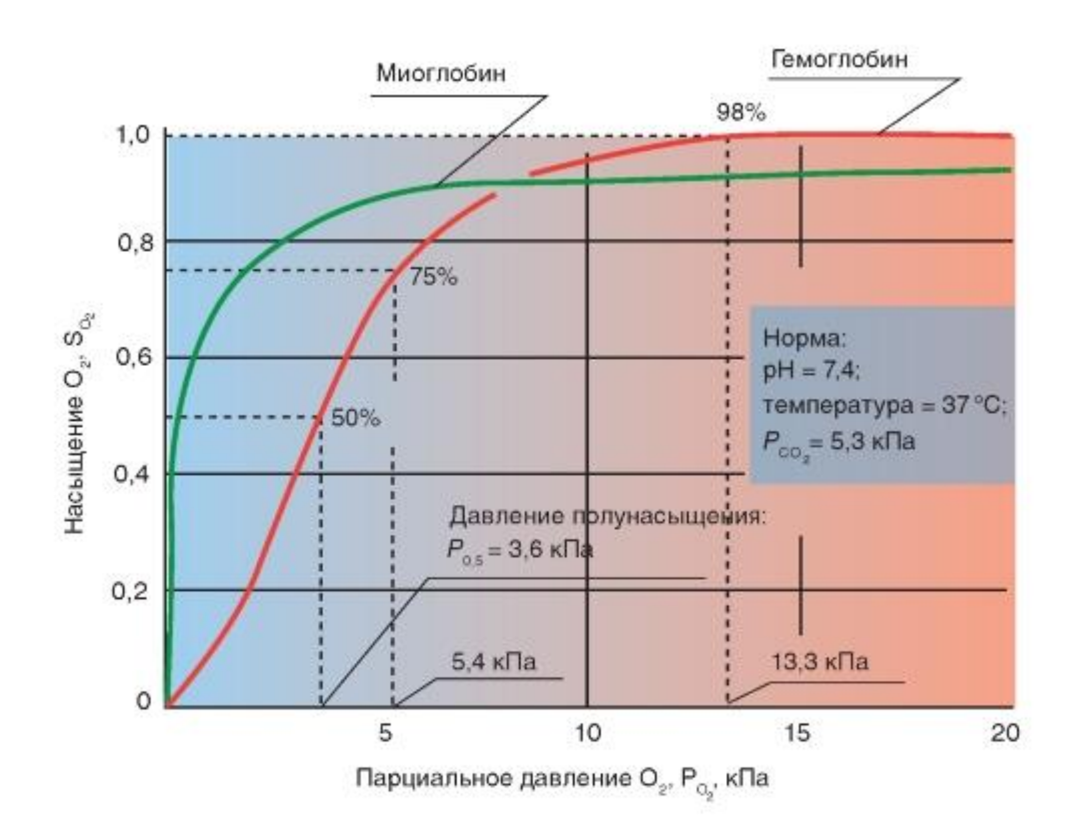
S-образная форма кривой связывания O_2 основана на взаимодействии четырех субъединиц, составляющих тетрамер гемоглобина. Присоединение O_2 к гему одной субъединицы повышает аффинность (сродство) для соединения O_2 с остальными субъединицами. Кривая связывания O_2 мономерным миоглобином - протеином, связывающим O_2 в мышечных клетках, является, напротив, гиперболической, что можно вывести из одноступенчатой реакции $Mb + O_2 = MbO_2$.

S-образная форма кривой связывания гемоглобином O_2 имеет большое значение для транспортной функции крови. В области значений P_{O2}, выше, чем 8 кПа, кривая плоская и изменение P_{O2} только немного меняют насыщение кислородом. Это область нормальных значений альвеолярного P_{O2}, которое может немного снижаться без заметного уменьшения насыщения гемоглобина кислородом в крови капилляров легких. При увеличении альвеолярного P_{O2} (например, при дыхании воздухом, обогащенным O_2) кровь принимает небольшое количество кислорода, так как уже при дыхании атмосферным воздухом гемоглобин почти полностью насыщен кислородом. Отвесный спад в нижней области кривой связывания гарантирует, с другой стороны, что P_{O2} в капиллярной крови периферических тканей, несмотря на отдачу O_2, остается достаточно высоким, чтобы обеспечить ткани O_2 путем диффузии.

Рис. 7-31. Сатурационная кривая O_2.

Кривая связывания O_2 крови (оранжевая кривая). Показана зависимость между насыщением гемоглобина O_2(S_{O2}) от P_{O2} , так что кривая отражает кислородную емкость крови при разных значениях P_{O2} . Кривая имеет S-образную форму и парциальное давление полунасыщения ($P_{0,5}$) в 3,6 кПа. Далее при увеличении значения P_{O2} насыщение гемоглобина кислородом увеличивается от 75 до 98%. Кривая действительна для

приведенных значений, характерных для нормальной артериальной крови. Для сравнения приведена кривая связывания кислорода миоглобином, имеющая форму гиперболы (зеленая кривая). Как видно из нижнего участка зеленой кривой, одинаковой с артериальной кровью (оранжевая кривая), S_{O2} достигается при меньших значениях P_{O2} . Как видно из верхнего участка зеленой кривой, насыщение S_{O2} мало зависит от P_{O2}



Изменение сродства гемоглобина к кислороду

Ряд факторов влияет на аффинность гемоглобина к O_2, т.е. на насыщение гемоглобина кислородом при данном P_{O2}. При этом, в первую очередь, изменяется положение кривой и гораздо меньше форма кривой. Отсюда можно описать уменьшение аффинности как сдвиг кривой связывания гемоглобином кислорода вправо (повышенный $P_{0.5}$), а увеличение аффинности, как сдвиг кривой связывания гемоглобином кислорода влево (пониженный $P_{0,5}$). Повышение температурыприводит к понижению аффинности, т.е. приводит к сдвигу кривой связывания вправо (рис. 7-32). Наоборот, охлаждение вызывает сдвиг кривой влево. У гомойотермных организмов значение этого влияния небольшое, хотя температура крови на периферии тела отчетливо может отклоняться от температуры всего организма.

Более важным является влияние концентрации ионов H^+ и P_{CO2}. Повышение концентрации ионов H^+(понижение pH) вызывает снижение аффинности гемоглобина к кислороду (сдвиг кривой вправо), понижение концентрации ионов H+ вызывает повышение аффинности гемоглобина к кислороду. Эта зависимость, известная как эффект Бора, осуществляется путем аллостерического обменного влияния (термин «аллостерический» означает «связанный с другим центром») между местом связывания H^+ и местом связывания O_2. Эффект Бора может быть связан также с изменением P_{CO2}: повышение P_{CO2}сдвигает кривую связывания O_2 вправо, понижение - влево.

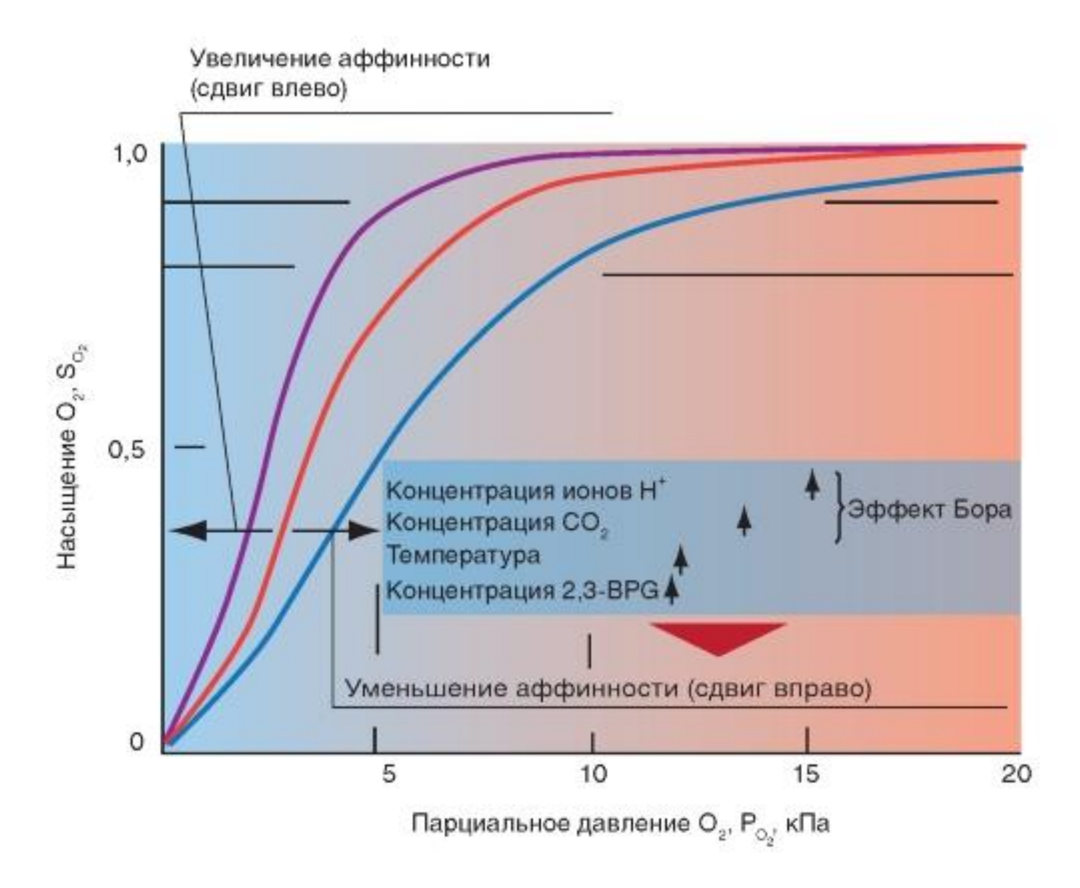
Это влияние основывается, в первую очередь, на том, что повышение P_{CO2} ведет к понижению pH и наоборот. Влияние самих молекул CO_2 на аффинность гемоглобина к O_2 является, напротив, незначительным.

Эффект Бора помогает как насыщению гемоглобина кислородом, так и отдаче O_2 в тканях. В легких P_{CO2} в крови понижается именно в связи с отдачей CO_2 и при этом pH повышается. Из-за этого повышается способность гемоглобина связывать O_2. В тканях в связи с поступлением CO_2, P_{CO2} в крови повышается и pH понижается. Это способствует отдаче гемоглобином кислорода и поступлению O_2 в клетки. Вообще сдвиг кривой связывания гемоглобином O_2 влево благоприятствует процессам насыщения гемоглобина кислородом в легких, так как при одинаковом P_{O2} достигается более высокое насыщение гемоглобина кислородом. С другой стороны, сдвиг кривой вправо облегчает освобождение O_2 в тканях, так как при одинаковом насыщении O_2 P_{O2}, вызывающее диффузию, повышается.

К[2] роме того, на аффинность гемоглобина к O_2 влияет внутриэритроцитная концентрация катионов. Но особенно выраженным является снижающий аффинность гемоглобина к O_2 эффект 2,3-дифосфоглицерата(2,3-BPG), чья концентрация в эритроцитах сходна с концентрацией тетрамерного гемоглобина (приблизительно 2,5 ммоль). В отсутствии 2,3-BPG аффинность гемоглобина к O_2 является очень высокой ($P_{0,5}$= 2 кПа). Главная функция 2,3-BPG состоит, следовательно, в правом перемещении кривой связывания O_2, т.е. в область, которая соответствует физиологическим условиям.

Рис. 7-32. Факторы влияющие на аффинность гемоглобина к O_2.

Уменьшение аффинности означает, что при одинаковом P_{O2} Hb способен связывать O_2 в меньшей степени; кривая при этом сдвигается вправо. Причиной этого является повышение ряда факторов в эритроците (t°, pH, CO_2 и т.п.). Уменьшение этих факторов влияет, наоборот, на повышение аффинности, т.е. сдвиг кривой влево



Карбоксигемоглобин

Способность к транспорту кислорода кровью нарушается, если гемоглобин не способен присоединять O_2. При этом, практически важными являются две формы

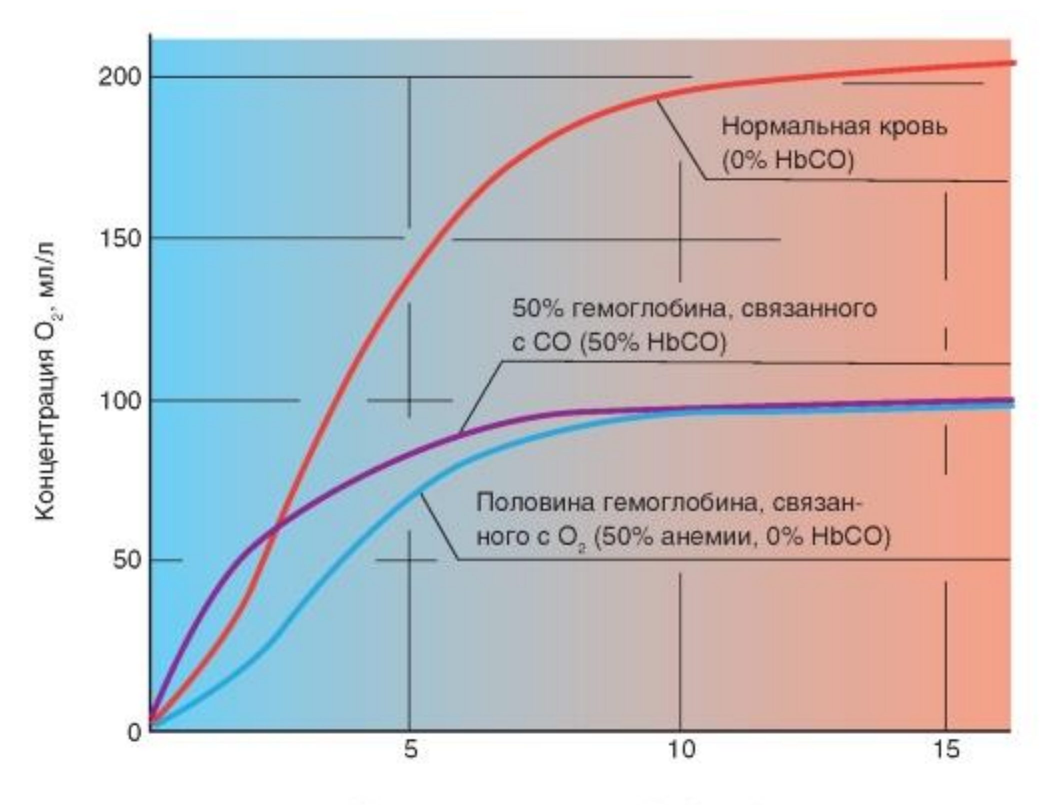
гемоглобина. Угарный газ (окись углерода, монооксид углерода: CO) может вместо O_2 обратимо связать двухвалентное железо гемма, и тогда возникаеткарбоксигемоглобин (HbCO). Аффинность гемоглобина к CO приблизительно в 300 раз больше, чем к O_2, т.е. гемоглобин связывает CO более активно. В этом случае гемоглобин не может быть использован для транспорта O_2. Соединение CO с железом гема ведет к увеличению аффинности остальных молекул гема тетрамерного Hb к O_2. То есть при связывании Hb с CO повышается аффинность Hb к O_2, что препятствует отдаче O_2 в тканях (см. выше), и кривая связывания O_2, следовательно, сдвигается влево (рис. 7-33). Из-за высокой аффинности гемоглобина к CO даже очень низкие парциальные давления CO приводят к связыванию значительного количества гемоглобина с CO с образованием HbCO. То, что у людей, находящихся в условиях интенсивного уличного движения транспорта, или при курении отравления CO наступают редко, объясняется только медленным переходом CO из альвеолярного газа в кровь.

Метгемоглобин

Двухвалентное железо гема (Fe^{2+}) может окисляться в трехвалентное (Fe^{3+}). Гемоглобин с трехвалентным железом называется метгемоглобин (MetHb, также хемиглобин). Он не может обратимо присоединять O_2 и поэтому является для транспорта O_2 неактивным. Совершенно похоже, как и при соединении с CO, окисление железа гема ведет к увеличению аффинности остальных (неоксидированных) молекул гема к O_2. То есть кривая связывания O_2 частично метгемоглобинизированным Hb сдвинута влево. При помощи средств восстановления (например, дитионит) MetHb может опять восстановиться в гемоглобин (Fe^{3+} становится Fe^{2+}). В организме восстановление MetHb, который возникает спонтанно или под действием ряда токсических соединений (например, нитраты, нитриты, анилинсодержащие вещества), обеспечиваетметгемоглобинредуктаза. Особенно подвержены действию токсических соединений, образующих MetHb (например, питьевая вода с высокой концентрацией нитрата), грудные дети, так как у них MetHb-редуктаза еще недостаточно активна.

Рис. 7-33. Влияние угарного газа на связывание гемоглобином O_2 крови.

Если построить кривую, отражающую половину кислородной емкости крови (что соответствует 50% анемии, голубая кривая) и затем ее значения умножить на 2, то кривая связывания в своей верхней части совпала бы с кривой, отражающей кислородную емкость крови, причем ее форма была бы нормальной. Напротив, связывание 50% гемоглобина с CO (50% HbCO, фиолетовая кривая) ведет также к делению пополам кислородной емкости крови. Но при этом форма кривой связывания сильно изменена (сдвиг влево), что затрудняет отдачу O_2 в ткани



Факторы, влияющие на связывание кислорода гемоглобином

Напомним, что существует ряд факторов, которые влияют на аффинность гемоглобина к O_2, т.е. на насыщение гемоглобина кислородом при данном P_{O2}. Характерно, что эти факторы смещают в ту или иную сторону (вправо или влево) саму кривую, но мало влияют на ее форму. Уменьшение аффинности приводит к сдвигу кривой связывания гемоглобином кислорода вправо, а увеличение аффинности приводит к сдвигу кривой связывания гемоглобином кислорода влево.

Способность гемоглобина связывать и отдавать кислород изменяется в зависимости от температуры.Оксигемоглобин при одном и том же парциальном давлении кислорода в окружающей среде отдает больше кислорода при более высокой температуре тела, чем при более низкой (рис. 7-34 А). То есть повышение температуры приводит к понижению аффинности, что приводит к сдвигу кривой связывания вправо.

На рис. 7-34 Б показаны смещения кривой в право и влево при различных респираторных нарушениях, которые вызывают изменения P_{CO2} и pH. Необходимо напомнить, что эффект Бора, может быть связан также с изменением P_{CO2} - повышение P_{CO2} сдвигает кривую связывания O_2 вправо, понижение - влево, поскольку повышение P_{CO2} ведет к понижению pH и наоборот. Ниже будет показано, что уменьшение pH сдвигает кривую влево. Влияние самих молекул CO_2 на аффинность гемоглобина к O_2 является, напротив, незначительным. Далее мы можем рассмотреть изменение кривой в каждом отдельном случае.

При неизменном P_{CO2} (40 мм рт.ст.) повышение концентрации ионов H^{+2} (понижение pH) вызывает снижение аффинности гемоглобина к кислороду (сдвиг кривой вправо), понижение концентрации ионов H^+ вызывает повышение аффинности гемоглобина к кислороду (рис. 7-34 В).

При неизменной pH (7,4) при повышении напряжения углекислого газа (при одном и том же парциальном давлении кислорода) происходит снижение аффинности гемоглобина

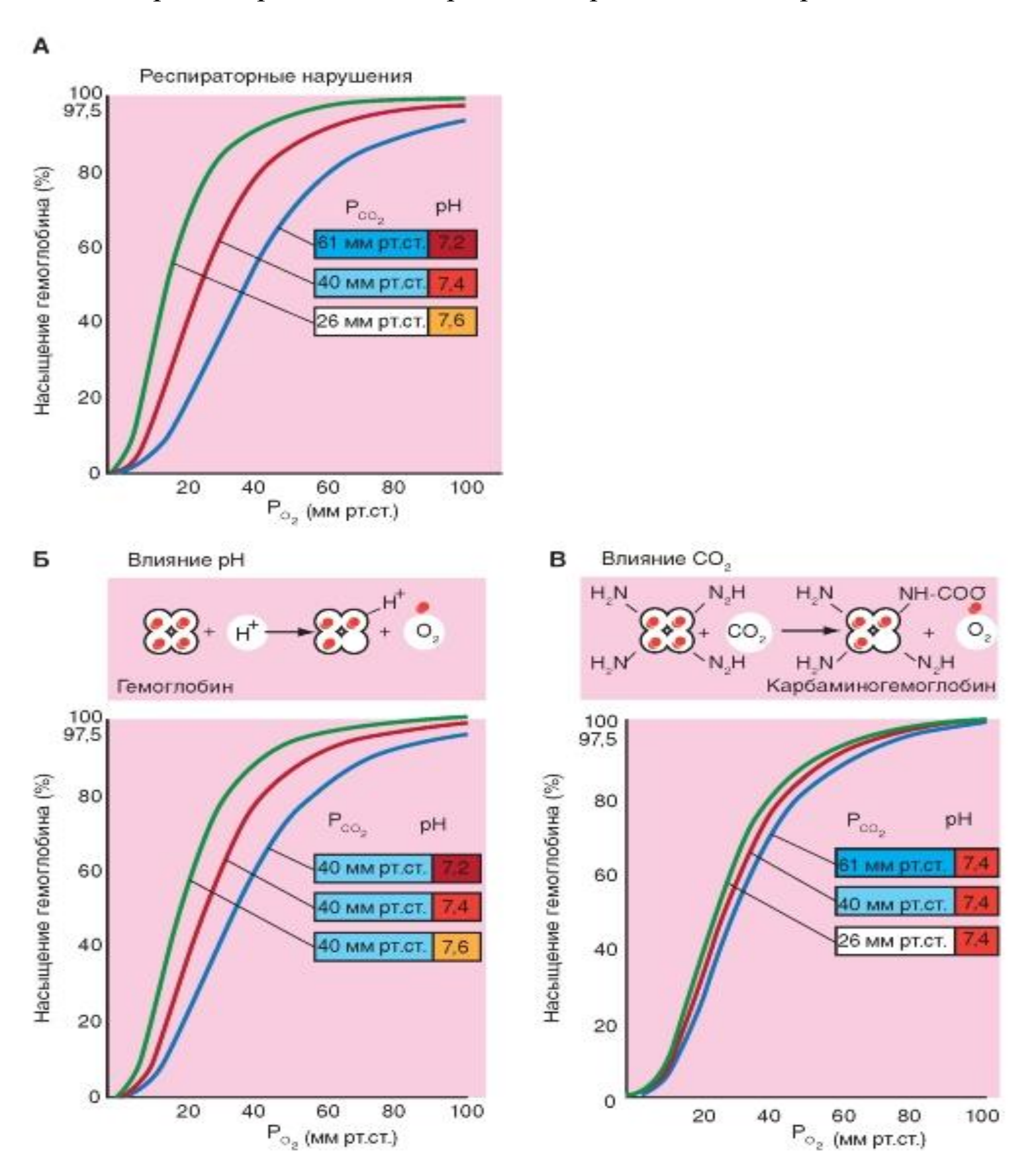
к кислороду (сдвиг кривой вправо), т.е. при повышении напряжения углекислого газа образуется меньше оксигемоглобина (рис. 7-34 Г).

Заметим, что резкое снижение способности гемоглобина связывать кислород в присутствии углекислого газа отмечается при парциальном давлении кислорода, равном 46 мм рт.ст., (при том его напряжении) которое имеется в венозной крови. Это свойство гемоглобина имеет важное значение для организма. В капиллярах тканей напряжение углекислого газа в крови увеличивается и потому уменьшается способность гемоглобина связывать кислород, что облегчает отдачу кислорода тканям. В альвеолах легких, где часть углекислого газа переходит в альвеолярный воздух, способность гемоглобина связывать кислород возрастает, т.е. увеличивается образование оксигемоглобина.

Особенно резкое снижение способности гемоглобина связывать кислород отмечается в крови мышечных капилляров во время интенсивной мышечной работы, когда в кровь поступают кислые продукты обмена веществ, в частности молочная кислота. Это способствует отдаче большого количества кислорода мышцам.

Рис. 7-34. Сдвиги сатурационной кривой O_2 при ряде воздействий.

А - эффекты респираторных нарушений, связанные с изменением pCO_2 и pH. Б - сдвиги сатурационной кривой при изменения pH, но при неизменном pCO_2. В - сдвиги сатурационной кривой при изменения pCO_2, но при неизменном pH



Связывание углекислого газа

По аналогии с кривой связывания O_2, кривая связывания CO_2 описывает связь между концентрацией CO_2 (все три формы: физически растворенный, в составе бикарбонатов и в соединении с белками) и парциальным давлением CO_2 крови (рис. 7-35 А). При этом концентрация химически связанного CO_2 (особенно HCO_3^-) несколько превышает его физически растворенную часть. В противоположность к кривой связывания O_2, химически связанная часть CO_2 не достигает, однако, «значения насыщения», т.е. не имеется «емкости CO_2» крови.

На кривую связывания CO_2 оказывает влияние ряд факторов. Понижение pH или повышение температуры сдвигают кривую связывания вправо. При равном же P_{CO2} дезоксигенированная кровь связывает значительно больше CO_2, чем оксигенированная (рис. 7-35 А). Этот феномен, известный как эффект Холдейна,основывается на одинаковом механизме с эффектом Бора, а именно на аллостерическом обмене на гемоглобине. При освобождении гемом места связывания кислорода происходит присоединение иона H+ к его месту связывания на глобине (рис. 7-35 Б). Кроме того, часть карбамино-CO_2 является зависимой от насыщения O_2 (оксилабильное карбомат-связывание).

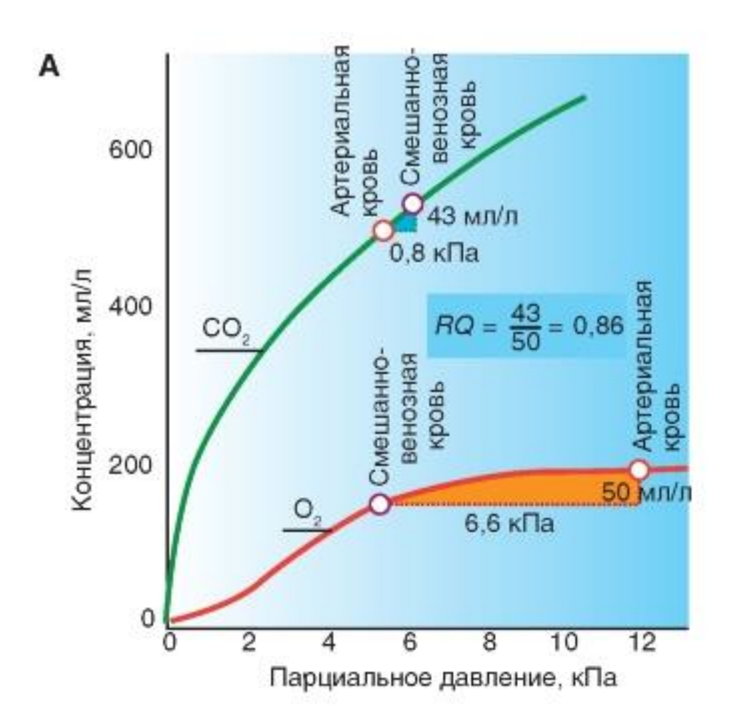
Присоединение O_2 уменьшает способность связывания CO_2 в качестве карбомата.

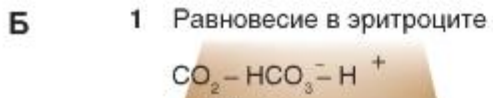
Как и эффект Бора, эффект Холдейна имеет большое физиологическое значение. Повышение парциального давления O_2 в легком облегчает освобождение CO_2 из химического связанного состояния и его переход в физически растворенное состояние. Концентрации HCO_3^- и карбомата понижаются, P_{CO2} повышается так, что CO_2 может лучше диффундировать в альвеолярный воздух. Напротив, поступление O_2 в ткани способствует увеличению связывания CO_2 в крови.

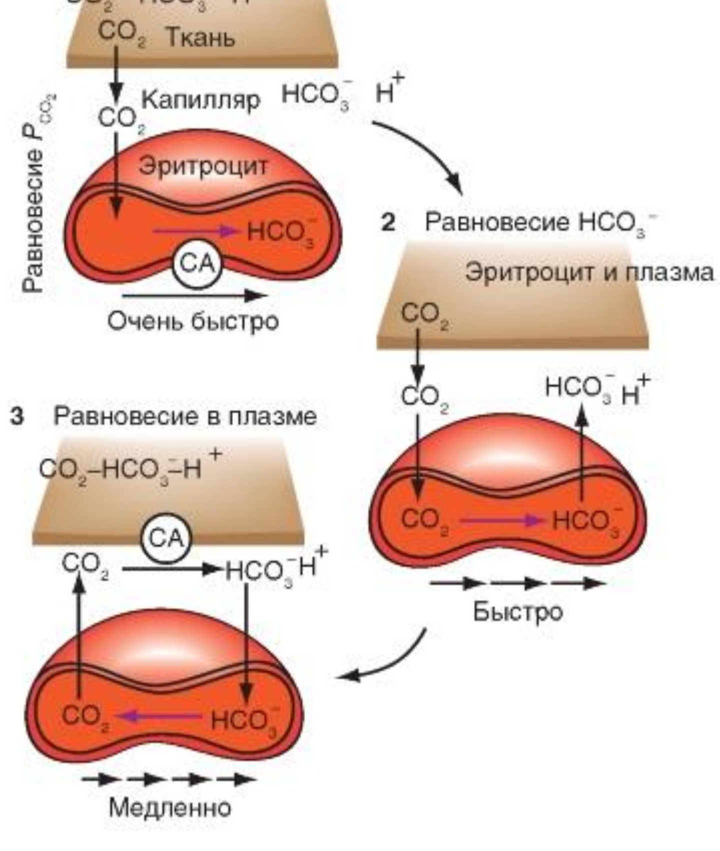
В условиях артериальной крови (pH = 7,4, P_{CO2} = 5,3 кПа) с помощью эффекта Холдейна при связывании 1 моля O_2 освобождается 0,28 моль CO_2. При RQ (отношение выделенного CO_2 и поступившего O_2), равном 0,85, на 1 моль O_2 образуется 0,85 моль CO_2. Как упоминалось выше, 0,28 моль есть $^1/_3$ газа, освобождающегося через эффект Холдейна, не требующего изменения P_{CO2} в крови. Ну а $^2/_3$ освобожденного CO_2 образуются в результате реакции с образованием угольной кислоты из диссоциированных ионов H^+ и HCO_3^-, которая превращается в CO_2 и воду.

Рис. 7-35. Связывание CO_2.

А - кривая связывания CO_2 в крови человека. Общая концентрация CO_2 составляется из физически растворенной и химически связанной части (HCO_3^-, карбамат). На основе эффекта Холдейна дезоксигенированная кровь связывает (насыщение O_2, S_{O2} = 0%) больше CO_2, чем оксигенированная кровь (S_{O2} = 100%). Физиологическая кривая связывания CO_2, которая учитывает изменение S_{O2} в легких и тканях, проходит поэтому отвеснее, чем кривые связывания при постоянном S_{O2} . Б - при эффекте Холдейна связывание гемма с O_2 способствует отдаче глобином H^+ (буфер), что, в свою очередь, влияет на равновесие HCO_3^- и CO_2. Дополнительно, влияет часть насыщения O_2 (оксилабильное связывание карбомата) на связывание карбомата CO_2. Дополнительно часть карбоматного соединения CO_2 испытывает влияние от насыщения гемоглобина O_2 (оксилабильное связывание карбомата)







Обмен CO_2

Рисунок 7-36 демонстрирует процессы, которые происходят в крови, когда в тканях образуется CO_2, который выделяется легкими. Из ткани CO_2 диффундирует в плазму и,

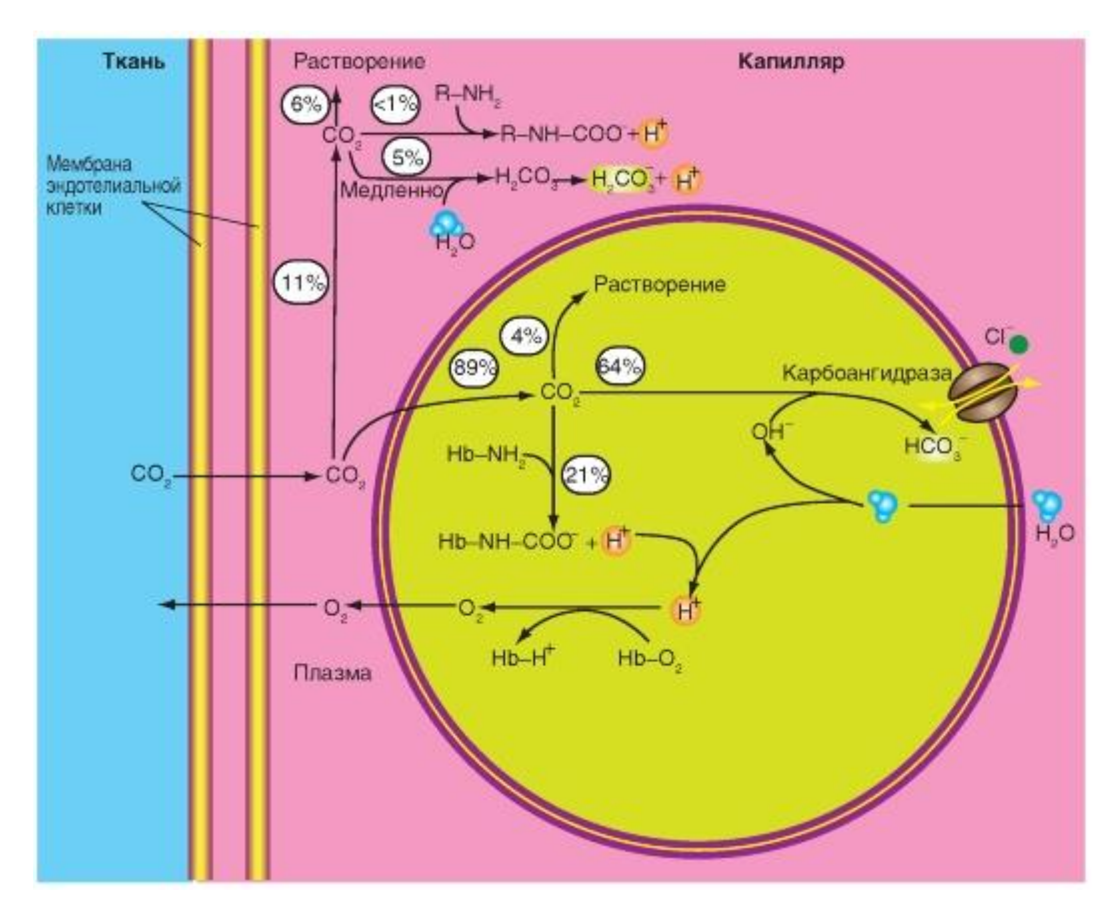
далее, в эритроциты. Из-за высокой диффузионной способности CO_2 быстро происходит полное уравнивание парциального давления между эритроцитами и плазмой.

Повышение P_{CO2} ведет к образованию HCO_3^-, а именно, в размере, в котором небикарбонатные буферы могут связывать ионы H^+, возникающие в результате реакции $CO_2 + H_2O \leftrightarrow HCO_3^- + H^+$. Так как буферная емкость небикарбонатного буфера в эритроцитах (гемоглобин, около 60 ммоль • pH) много больше, чем буферная емкость белков плазмы (белки плазмы, около 8 ммоль • pH), в эритроцитах образуется больше HCO_3^-, чем в плазме. К этому надо добавить, что установление равновесия $CO_2 + H_2O \leftrightarrow HCO_3^- + H^+$ в плазме протекает медленно. В эритроцитах, однако, имеется фермент карбоангидраза, которая значительно ускоряет эту реакцию, так что равновесие в эритроцитах достигается намного быстрее, чем в плазме. Поэтому концентрация HCO_3^- в эритроцитах повышается быстрее, чем в плазме, и возникает химический градиент HCO_3^-, вследствие чего HCO_3^- попадает из эритроцитов в плазму. Для сохранения электронейтральности из плазмы в эритроциты входят ионы Cl^- с помощью электронейтрального обменника.

Однако равновесие может быть достигнуто окончательно только тогда, когда и концентрация H^+ плазмы соответствует измененным значениям HCO_3^- и CO_2. В этом установлении равновесия H^+ в меньшей степени участвует обмен H^+ или OH^- на мембране эритроцита, но в гораздо большей степени медленная реакция CO_2 с H_2O в плазме с образование H^+ и HCO_3^- (рис. 7-36). По новым данным, эта реакция ускоряется посредством карбоангидразы, которая закреплена в эндотелии капилляров, но является доступной плазме (см. также внутриклеточная и мембраносвязанная карбоангидраза почек). Таким образом, в плазме одна часть CO_2реагирует с водой и это ведет к повышению концентрации H^+, т.е. способствует установлению его равновесия. Образовавшийся при этом HCO_3^- попадает опять в эритроциты и является источником там образования CO_2. Этот круг событий (цикл Якоба-Стюарта) протекает в обратном направлении по сравнению с первичной последовательностью.

На рис. 7-36 далее представлены реакция CO_2 с карбоматом и связывание возникающих ионов H^+ с помощью буферных систем, а именно белков плазмы и гемоглобина, а также влияние эффекта Бора-Холдейна. В легком все эти этапы протекают в обратном направлении.

Рис. 7-36. Процессы обмена CO_2 в большом круге кровообращения



Эффекты Бора и Холдейна

Эффект Холдейна, основывается на одинаковом механизме с эффектом Бора, а именно на аллостерическом обмене на гемоглобине. При освобождении гемом места связывания кислорода происходит присоединение иона H+ к его месту связывания на глобине (рис. 7-37 А, Б). Кроме того, часть карбамино-CO_2 является зависимой от насыщения O_2 (оксилабильное карбомат-связывание). Присоединение O_2 уменьшает способность связывания CO_2 в качестве карбомата.

Как и эффект Бора, также и эффект Холдейна имеет большое физиологическое значение. Повышение парциального давления O_2 в легком облегчает освобождение CO_2 из химического связанного состояния и его переход в физически растворенное состояние. Концентрации HCO_3^- и карбомата понижаются, P_{CO2}повышается так, что CO_2 может лучше диффундировать в альвеолярный воздух. Напротив, поступление O_2 в ткани способствует увеличению связывания CO_2 в крови.

В условиях артериальной крови (pH = 7,4, P_{CO2} = 5,3 кПа) с помощью эффекта Холдейна при связывании 1 моля O_2 освобождается 0,28 моль CO_2. При RQ (отношение выделенного CO_2 и поступившего O_2), равном 0.85, на 1 моль O_2 образуются 0,85 моль CO_2. Как упоминалось выше, 0,28 моль есть $^1/_3$ газа, освобождающегося через эффект Холдейна, не требующего изменения P_{CO2} в крови. Ну а $^2/_3$ освобожденного CO_2 образуются в результате реакции с образованием угольной кислоты из диссоциированных ионов H^+ и HCO_3^-, которая превращается в CO_2 и воду.

Рис. 7-37 В демонстрирует процессы, которые происходят в крови, когда в тканях образуется CO_2, выделяемый затем легкими. Из ткани CO_2 диффундирует в плазму и, далее, в эритроциты. Из-за высокой диффузионной способности CO_2 быстро происходит полное уравнивание парциального давления между эритроцитами и плазмой.

Повышение P_{CO2} ведет к образованию HCO_3^-, а именно в размере, в котором небикарбонатные буферы могут связывать ионы H+, возникающие в результате реакции

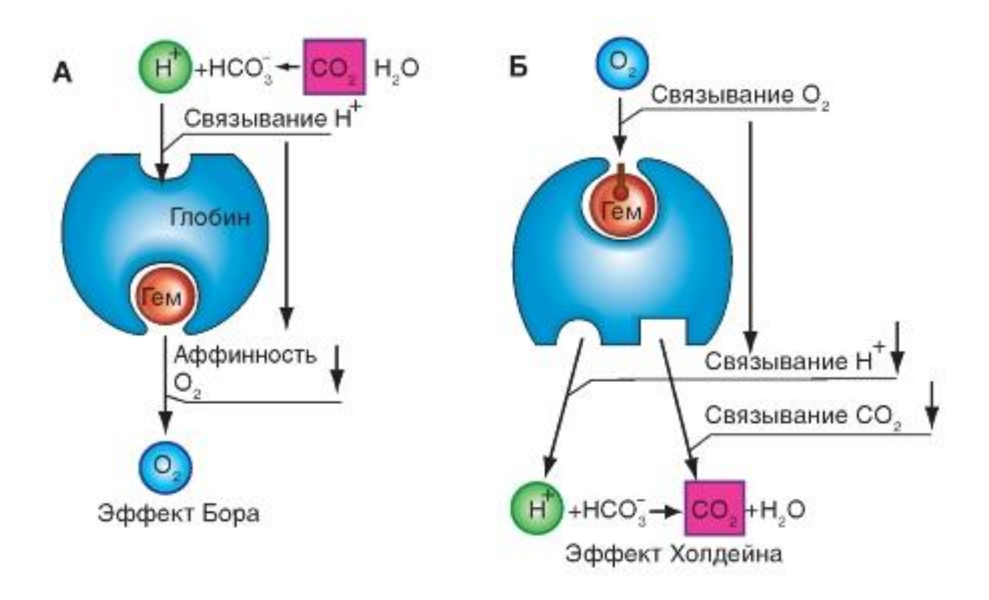
$CO_2 + H_2O \leftrightarrow HCO_3^- + H^+$. Так как буферная емкость небикарбонатного буфера в эритроцитах (гемоглобин, около 60 ммоль • 1^{-1} • pH^{-1}) много больше, чем буферная емкость белков плазмы (белки плазмы, около 8 ммоль • 1^{-1} • pH^{-1} в эритроцитах образуется больше HCO_3^-, чем в плазме. К этому надо добавить, что установление равновесия $CO_2 + H_2O \leftrightarrow HCO_3^- + H^+$ в плазме протекает медленно. В эритроцитах, однако, имеется фермент карбоангидраза, которая значительно ускоряет эту реакцию, так что равновесие в эритроцитах достигается намного быстрее, чем в плазме (шаг 1-2). В целом, поэтому концентрация HCO_3^- в эритроцитах повышается быстрее, чем в плазме, и возникает химический градиент HCO_3^-, вследствие чего HCO_3^- попадает из эритроцитов в плазму. Для сохранения электронейтральности из плазмы в эритроциты входят ионы $C1^-$ с помощью электронейтрального обменника.

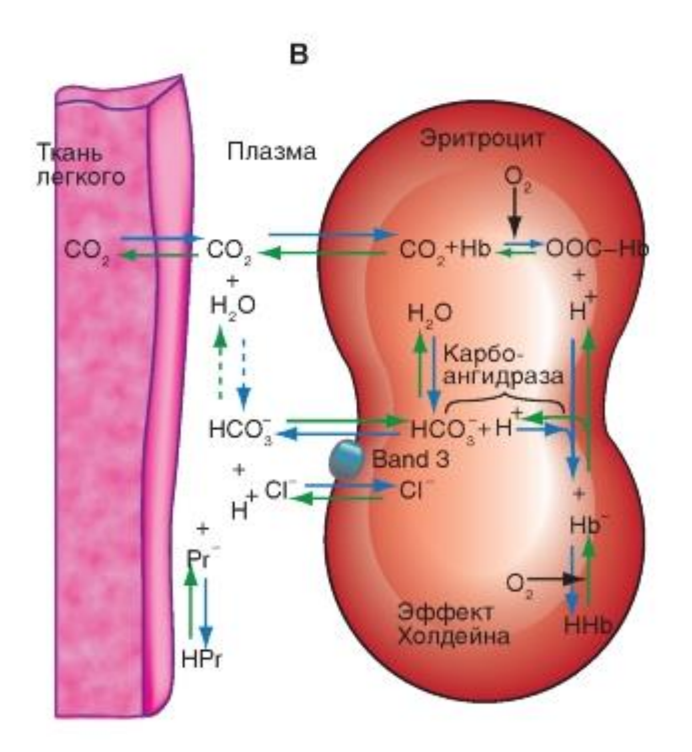
Однако равновесие может быть достигнуто окончательно только тогда, если и концентрация H+ плазмы соответствует измененным значениям HCO_3^- и CO_2. В этом установлении равновесия H^+ в меньшей степени участвует обмен H^+ или OH^- на мембране эритроцита, но в гораздо большей степени медленная реакция CO_2 с H_2O в плазме с образованием H^+ и HCO_3^-. По новым данным, эта реакция ускоряется посредством карбоангидразы, которая закреплена в эндотелии капилляров, но является доступной плазме. Таким образом, в плазме одна часть CO_2 реагирует с водой и это ведет к повышению концентрации H+, т.е. способствует установлению его равновесия. Образовавшийся при этом HCO_3^- попадает опять в эритроциты и является источником там образования CO_2. Этот круг событий (цикл Якоба-Стюарта) протекает в обратном направлении по сравнению с первичной последовательностью.

На рис. 7-37 В представлены реакция CO_2 с карбоматом и связывание возникающих ионов H^+ с помощью буферных систем, а именно белков плазмы и гемоглобина, а также влияние эффекта Бора-Холдейна. В легком все эти этапы протекают в обратном направлении.

Рис. 7-37. Принципы эффекта Бора (А) и эффекта Холдейна (Б).

А - эффект Бора описывает влияние изменения концентрации ионов H^+, и тем самым, связывание H+ с гемоглобином, на связывание гемом O_2. Изменение концентрации CO_2 влияет на изменение концентрации ионов H^+, которые, в свою очередь, при связывании с белком в виде карбомата влияют на аффинность гемма к O_2. Б - при эффекте Холдейна связывание гема с O_2 способствует отдаче глобином H^+ (буфер), что, в свою очередь, влияет на равновесие HCO_3^- и CO_2. Дополнительно, влияет часть насыщения O_2 (оксилабильное связывание карбомата) на связывание карбомата CO_2. Дополнительно часть карбоматного соединения CO_2испытывает влияние от насыщения гемоглобина O_2 (оксилабильное связывание карбамата). В - реакции при поступлении CO_2 в кровь (ткани, голубые стрелки) и при выделении CO_2 из крови (легкое, зеленые стрелки). Пунктирные стрелки в плазме означают, что установка в положение равновесия происходит медленно. $Hb\text{-}COO^-$ = карбамат, HHb/Hb- указывает на буферные свойства гемоглобина. Транспортер Band-3 обеспечивает равный обмен HCO_3^- -$C1^-$

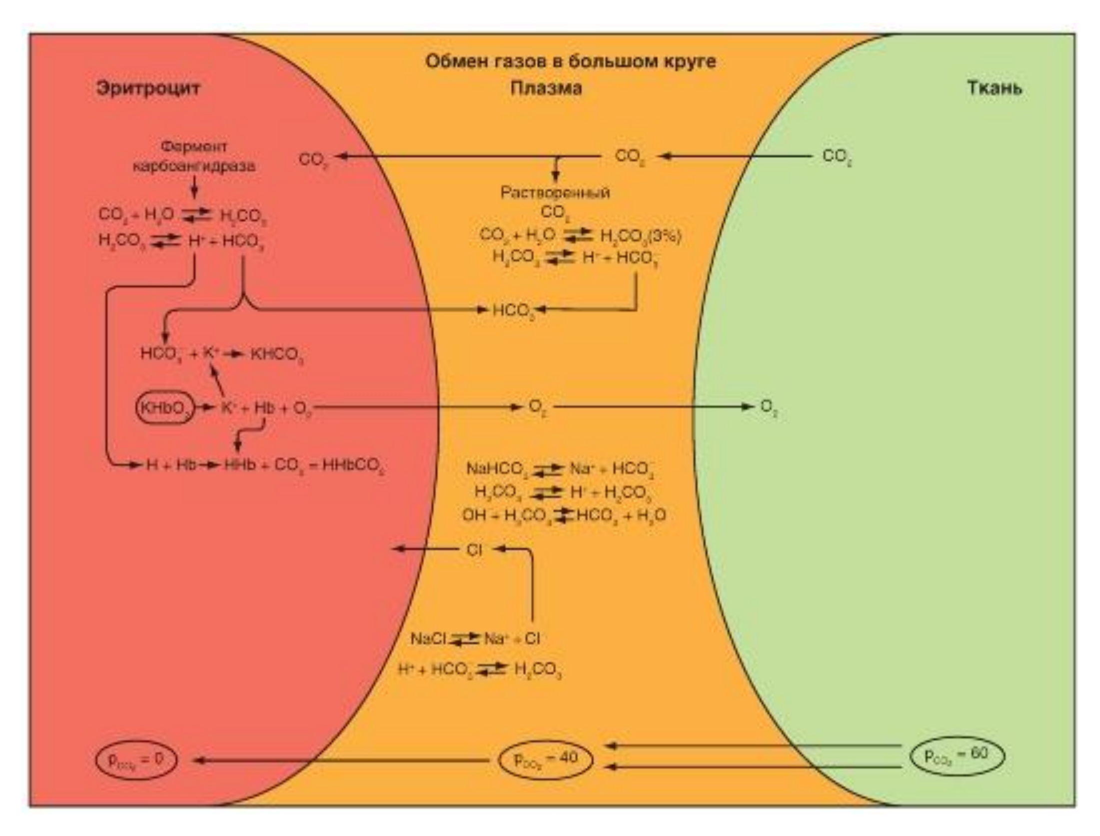




Газообмен в большом круге кровообращения

На рисунке представлен эритроцит, пришедший в большой круг кровообращения, плазма, в которой он находится, и ткань. Эритроцит принес в большой круг кровообращения O_2 для обмена на CO_2. В эритроците CO_2 находится в виде $KHbO_2$, т.е. в связанном с гемоглобином. Переход O_2 из эритроцита в плазму и далее в ткань осуществляется по градиенту pO_2, а переход CO_2 в обратном направлении - по градиенту p_{CO2}.

Рис. 7-38. Обмен газов в большом круге кровообращения



Газообмен в малом круге кровообращения

На рис. 7-39 представлен эритроцит, пришедший в малый круг кровообращения, плазма, в которой он находится, и альвеола. Эритроцит принес в малый круг кровообращения CO_2 для обмена на O_2. В эритроците CO_2 находится в двух состояниях. Первое - в виде $HHbCO_2$, т.е. связанное с гемоглобином, и второе - $KHCO_3$. Переход CO_2 из эритроцита в плазму и далее в альвеолу осуществляется по градиенту pCO_2, а переход O_2 в обратном направлении - по градиенту pO_2.

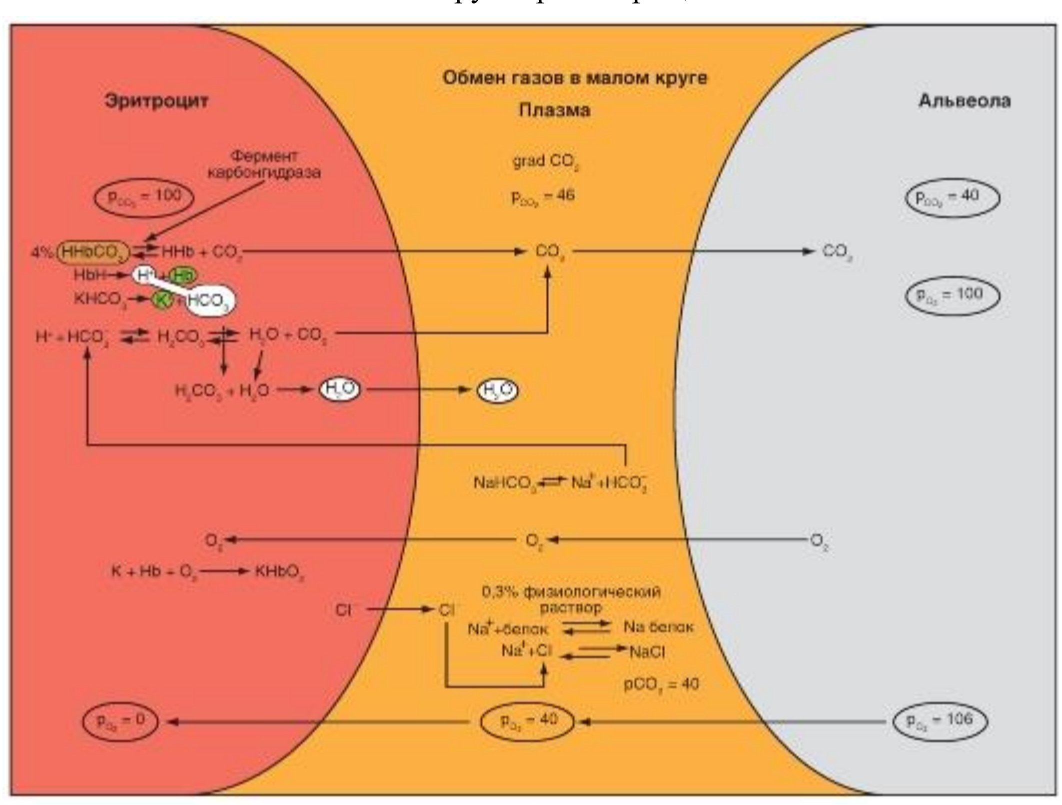
На рис. 7-39 показана диффузия молекул O_2 из альвеолярного воздуха в кровь. p_{O2} в альвеолярной газовой смеси составляет 104 мм рт.ст., а p_{O2}в венозной крови, входящей в легочный капилляр через его артериальный конец, составляет только 40 мм рт.ст. (большое количество O_2 было поглощено из крови во время прохождения ее через периферические ткани). Таким образом, разница p_{O2}, являющаяся причиной диффузии кислорода в легочные капилляры, составляет 104 - 40 = 64 мм рт.ст. Очень быстро p_{O2} в крови составит около 104 мм рт.ст., т.е. почти достигает p_{O2} в альвеолярном воздухе. В целом, около 98% объема крови, входящей в левое предсердие после прохождения легких, прошло через легочные капилляры и было оксигенировано до p_{O2}, равного приблизительно 104 мм рт.ст.

После диффузии кислорода из альвеол в капиллярную кровь его дальнейший транспорт в капилляры периферических тканей совершается почти полностью в связанной с гемоглобином форме. Наличие в эритроцитах гемоглобина позволяет крови транспортировать в 30-100 раз больше кислорода, чем могло бы транспортироваться в виде газа, растворенного в водной со ставляющей крови.

Ранее обсуждалось, что при достижении артериальной кровью периферических тканей p_{O2} в ней находится науровне 95 мм рт.ст., т.е. кровь в аорте имеет p_{O2} примерно равное 95 мм рт.ст. Откуда же берется эта разница? Выше отмечалось, что около 98% объема крови, входящей в левое предсердие после прохождения легких, прошло через легочные капилляры и было оксигенировано до p_{O2}, равного приблизительно 104 мм рт.ст. Но 2% объема крови ушли из аорты в бронхиальное кровообращение, которое снабжает в основном глубокие ткани легких, и не вошли в контакт с альвеолярным воздухом. Эту

часть кровотока в легких называется«шунтирующей», поскольку она направляется мимо газообменных участков легких. На выходе из легких p_{O2}шунтированной крови находится примерно на уровне нормальной системной венозной крови - около 40 мм рт.ст. При смешивании этой крови (p_{O2} = 40 мм рт.ст.) в легочных венах с оксигенированной кровью (p_{O2} равно 104 мм рт.ст.) из альвеолярных капилляров, эта так называемая «венозная примесь» крови приведет к снижению p_{O2}, входящей в левую половину сердца и выбрасываемой оттуда в аорту крови, примерно до 95 мм рт.ст. Кроме того, как показано на рис. 7-39, в плазме работает бикарбонатная буферная система.

Рис. 7-39. Обмен газов в малом круге кровообращения



Диффузионная способность легких

Между газовой средой в альвеолярном пространстве и кровью, протекающей в легочных капиллярах, находится альвеолярно-капиллярный барьер, включающий структуры альвеолярной и капиллярной стенок. Именно эту, хотя и очень тонкую стенку между газом в альвеолярном пространстве и кровью легочных капилляров, газы должны преодолеть путем диффузии. Эта стенка состоит из нескольких слоев: альвеолярного эпителия, интерстициума и капиллярного эндотелия. Необходимо отметить, что кроме диффузии через альвеолярно-капиллярный барьер, например, кислород на своем пути к гемоглобину, дополнительно должен проникнуть в плазму, пройти через мембрану эритроцитов и попасть во внутреннюю часть красных кровяных клеток. Так как реакция O_2 с гемоглобином (а также реакция перехода от CO_2 к HCO_3^-) протекает очень быстро, она незначительно ограничивает транспорт газа. Отсюда обоснованно рассматривать переход O_2 и CO_2 между альвеолами и эритроцитами в легочных капиллярах как диффузию, осуществляемую через объединяющий общий барьер в виде тканевого слоя и плазмы крови.

Диффузионный поток (V) через альвеолярнокапиллярную мембрану пропорционален разности парциальных давлений (ΔP) между альвеолярным газом и капиллярной кровью легких:

$$\dot{V} = D_L \cdot \Delta P \text{ (л/мин).} \qquad (1)$$

Коэффициент пропорциональности D_L называется диффузионной способностью легких. Он зависит, по закону диффузии Фика, от поверхности проникновения - площади (А) и толщины (х) мембраны, а также от растворимости (α) и от коэффициента диффузии *(D)* диффундирующего газа:

$$D_L = \frac{D \cdot \alpha \cdot A}{x}. \qquad (2)$$

Произведение $D \cdot \alpha$ обозначается как константа диффузии Крога (К).

Геометрические факторы А и х *in vivo* можно оценить с крайне низкой степенью точности. Кроме того, толщина х в различных частях альвеолы весьма различна. Наконец, в процессе респираторного цикла толщина и площадь претерпевают изменения, как это показано на графиках (рис. 7-40 А). Так, в конце вдоха растяжение максимизирует площадь и минимизирует толщину; в конце выдоха - наоборот. Далее, нельзя легко измерить К и α, так как их значения в отдельных слоях альвеолярной мембраны могут быть совершенно различными.

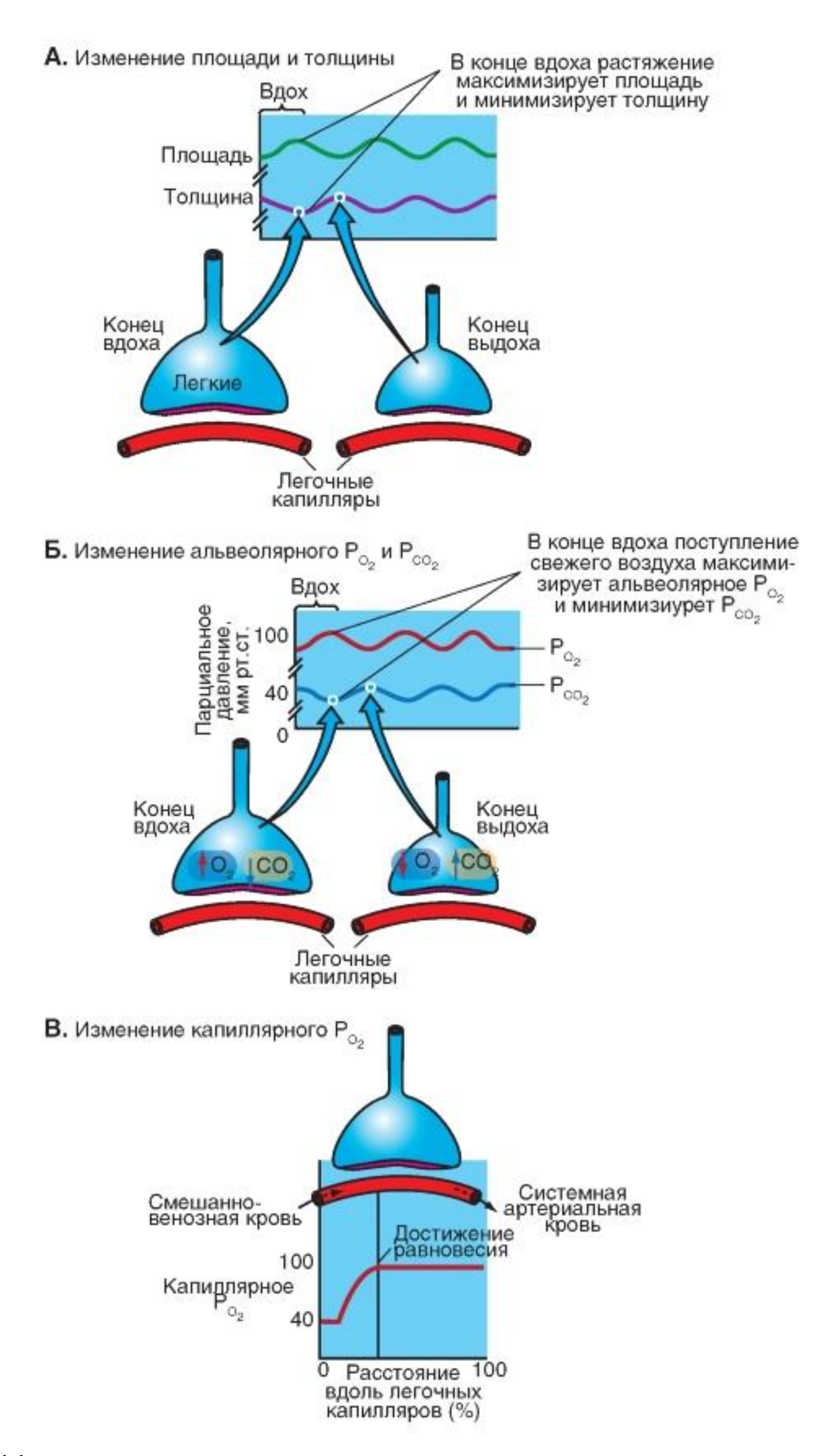
Во время респираторного цикла помимо площади и толщины меняются и два других параметра - P_{O2} и P_{CO2}, как это показано на графиках (рис. 7-40 Б) - и эти изменения связаны с пространственными и временными свойствами. В конце вдоха поступление свежего воздуха максимизирует альвеолярное P_{O2} и минимизирует альвеолярное P_{CO2}; в конце выдоха - наоборот.

Наконец, обратим внимание на P_{O2} вдоль капилляра (рис. 7-40 В), которое претерпевает существенное изменение, показанное на графике в увеличенном размере. В начале капилляра «поддерживаемая» разность давления является высокой, и большое количество O_2 диффундирует через альвеолярно-капиллярную мембрану. Благодаря поступлению O_2 в кровь увеличивается P_{O2} вдоль капилляра, вследствие чего «поддерживаемая» разность давления и диффузионный поток снижаются. Конечно-капиллярная артериальная кровь, которая покидает капилляр, имеет практически то же самое P_{O2} (и P_{CO2}), как альвеолярный воздух. Кривая капиллярного уравнения P_{O2} проходит в нормальных условиях более отвесно, чем на представленном для пояснения рисунке. Усредненная альвеолярно-капиллярная разность P_{O2} в норме равна примерно 1 кПа.

Это является причиной того, почему все эти факторы обобщают в глобальную, но измеримую величинудиффузионной способности легких D_L. Но кислород должен диффундировать не только через альвеолярную мембрану, а также еще через слой в крови, пока он не достигнет гемоглобина. Как правило, значение D_Lвключает также диффузию в крови и определяется, таким образом, еще и диффузионными свойствами крови.

Рис. 7-40. Закон Фика и сложность его использования.

А - изменение площади и толщины. Б - изменение альвеолярного P_{O2} и P_{CO2}. В - изменение капиллярного p_{o2}



Диффузия кислорода в легких

На рис. 7-41 А продемонстрировано поступление O_2 из альвеолярного воздуха в кровь легочных капилляров. В верхней части рис. 7-41 А изображена альвеола, расположенная рядом с легочным капилляром, и показана диффузия молекул кислорода

из альвеолярного воздуха в кровь. P_{O2} в альвеолярной газовой смеси составляет 104 мм рт.ст., а P_{O2} в венозной крови, входящей в легочный капилляр через его артериальный конец, составляет только 40 мм рт.ст., так как большое количество кислорода было поглощено из крови во время прохождения ее через периферические ткани. Таким образом, начальная разница в парциальном давлении, являющаяся причиной диффузии кислорода в легочные капилляры, составляет 104-40, или 64 мм рт.ст. На графике рис. 7-41 Б виден резкий подъем P_{O2} крови во время прохождения ее через капилляр; к моменту прохождения $^{1}/_{3}$ длины капилляра P_{O2} в крови составляет около 104 мм рт.ст., т.е. почти достигает P_{O2} в альвеолярном воздухе.

При контакте с альвеолярной мембраной кровь в капиллярах легких непрерывно получает O_2, вследствие чего парциальное давление O_2 вдоль капиллярной контактной поверхности от смешено-венозного исходного значения (P_{O2}) в начале капилляра (альвеолярно-начально-капиллярное P_{O2}) повышается до более высокого значению в конце капилляра. Это P_{O2} крови в конце капилляра (альвеолярно-конечно-капиллярное P_{O2} или Pc'_{O2}) в нормальном легком при дыхании воздухом является практически одинаковым с альвеолярным P_{O2}(P_{ao2}), так как диффузионная способность нормального легкого так высока, что альвеолярная мембрана в покое не представляет собой диффузионного препятствия для O_2 (так же, как и для CO_2). Поэтому в норме, уже в первой трети капилляра P_{O2} становится равным P_{AO2}. (рис. 7-41 Б). Только при сильно повышенном поступлении O_2 (например, при тяжелой физической работе: рис. 7-41 В) или в условиях гипоксии (рис. 7-41 Г) можно констатировать незначительный диффузионный лимит для O_2. При глубокой гипоксии диффузионный лимит может стать значительным, так как кривая связывания O_2 в гипоксической области P_{O2}имеет вертикальный характер при поступлении O_2 P_{O2} вдоль легочных капилляров мало меняется, так что остается большая разность между P_{Ao2} и Pc'_{O2}. Как показывает рисунок разность давления ΔP_{O2} меняется вдоль капилляра. Среднее значение при расчете D_L для O_2 по уравнению является, отсюда, сложно измеряемым. Особыми методами определили D_L для O_2 у здорового легкого, и ее величина приблизительно равна 275 мл/мин • кПа. При поступлении O_2 в покое = 310 мл/мин. С учетом этой величины и уравнения 10,46 средняя разность альвеолярнокапиллярного P_{O2} приблизительно равна 1,1 кПа (8 мм рт.ст.).

Хотя в отдельной альвеоле альвеолярный газ и кровь в конце капилляра (альвеолярно-конечнокапиллярная кровь) имеют практически одинаковые значения P_{O2} и значения P_{CO2}, из-за вентиляционно-перфузионной неравномерности легкого имеются отчетливо измеряемые различия P_{O2} между смешанно-альвеолярным газом и артериальной кровью, которая смешивается из альвеолярноконечно-капиллярной крови, то есть крови, оттекающей от всех альвеол легкого.

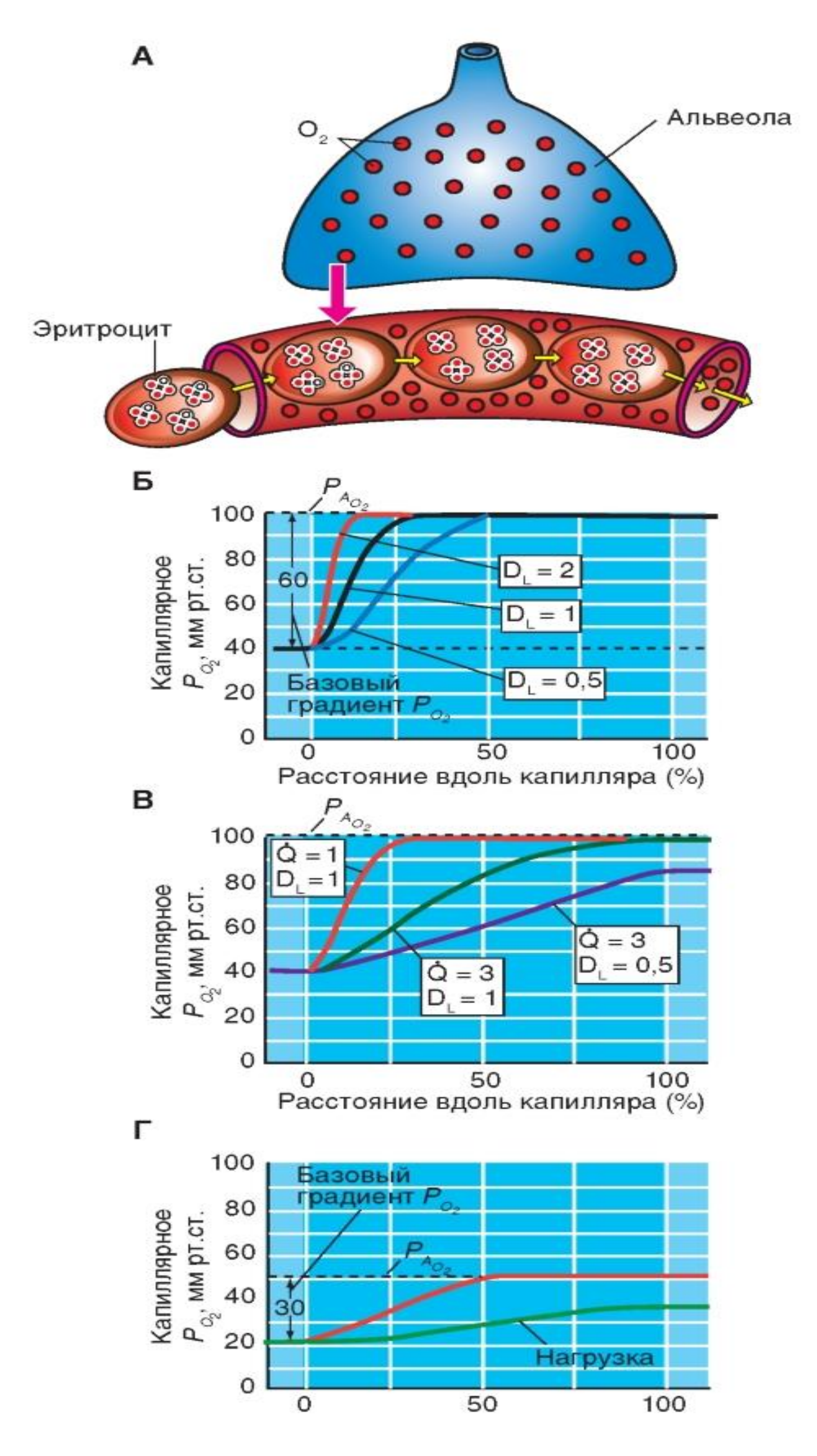
Уравнение

$$D_L = \frac{D \cdot \alpha \cdot A}{x}$$

показывает, однако, как D_L ведет себя по отношению к различным газам. Так как указанное A/x для всех газов одинаково, то различие диффузионной способности отдельных газов (O_2, CO_2, CO и т.д.) основано на различиях *D* • α, причем *D* для O_2, CO_2 и CO обладает очень похожими значениями. Крайне различно, напротив, значение α, которое для CO_2 так велико, что превышает более чем в 20 раз значение для O_2. Поэтому CO_2 диффундирует значительно легче через альвеолярнокапиллярный барьер, чем O_2.

Рис. 7-41. Диффузия кислорода.

На панели А показаны гипотетическая альвеола и капилляр. Продемонстрировано, как эритроциты входят в капилляр. В этом случае O_2 занимает три из четырех мест на гемоглобине. На панелях Б, В, Г показаны графики P_{O2} в покое (Б), при нагрузке (В), на большой высоте (Г). Оценка проведена в диффузионной способности легких D_L



Диффузия углекислого газа в легких

Углекислый газ диффундирует из легочных капилляров в альвеолы и выводится из легких. В каждой точке легочного капилляра направление диффузии CO_2 прямо противоположно направлению диффузии O_2. В качестве измеряемой величины и в этом случае рассматривается диффузионная способность легких D_L. Ранее отмечалось, что в уравнении

$$D_L = \frac{D \cdot \alpha \cdot A}{X}$$

значение α для CO_2 так велико, что превышает более чем в 20 раз значение для O_2. Градиенты парциального давления, необходимые для диффузии CO_2, в каждой точке намного меньше таковых для диффузии O_2. Поэтому CO_2 диффундирует значительно легче через альвеолярнокапиллярный барьер, чем O_2. Фактически для CO_2 не имеется измеряемого диффузионного препятствия в легком, так как диффузионная способность нормального легкого D_L так высока, что альвеолярная мембрана в покое не представляет собой диффузионного препятствия для.

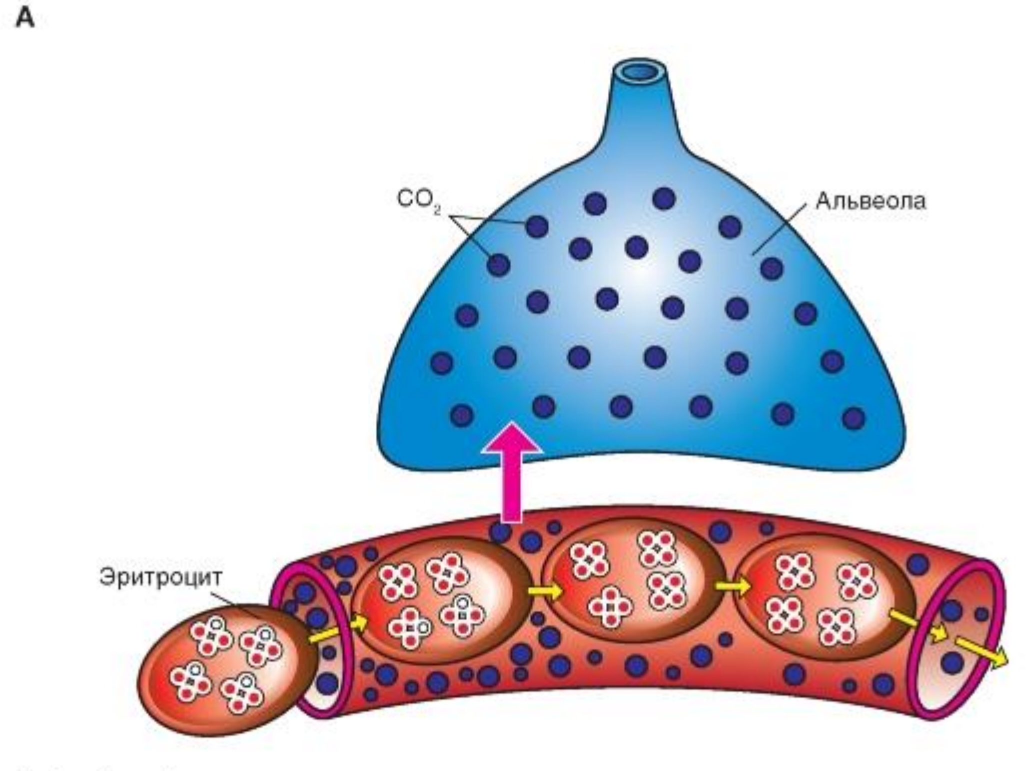
Парциальное давление CO_2 в разных структурах организма имеет приблизительно следующие значения. Рассмотрим значения градиента на уровне системы клетка - интерстициальная жидкость. В этом случае P_{CO2}внутри клетки равно 46 мм рт.ст., а P_{CO2} в интерстициальной ткани - 45 мм рт.ст. Таким образом, градиент составляет только 1 мм рт.ст. В крови P_{CO2} различно. В артериальной крови, поступающей в ткани, равно 40 мм рт.ст., а P_{CO2} в венозной крови, покидающей ткани, - 45 мм рт.ст. Таким образом, P_{CO2} крови в тканевых капиллярах практически уравновешивается с P_{CO2} в интерстициальной ткани (45 мм рт.ст.). Наконец, P_{CO2}крови, поступающей в артериальный конец легочных капилляров, равно 45 мм рт.ст.

Парциальное давление CO_2 - P_{CO2} в альвеолярном воздухе - 40 мм рт.ст. Таким образом, для обеспечения всей необходимой диффузии CO_2 из легочных капилляров в альвеолы достаточно градиента парциального давления двуокиси углерода, равного 5 мм рт.ст. Далее P_{CO2} в крови легочных капилляров падает и становится практически равным P_{CO2} в альвеолярном воздухе (40 мм рт.ст.) прежде, чем эта кровь пройдет через первую треть капилляра.

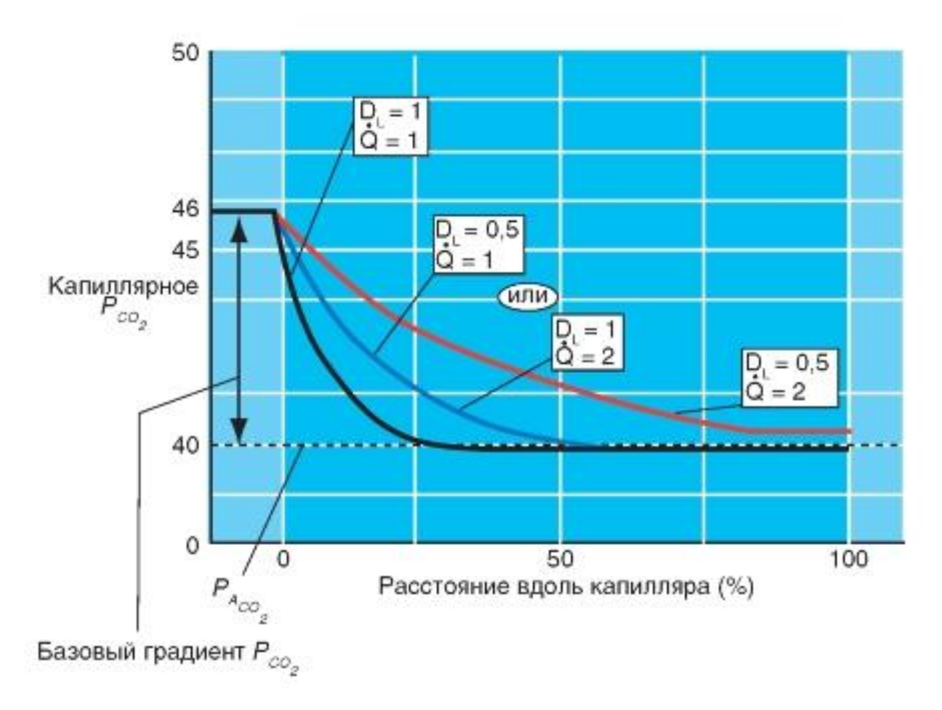
Рис. 7-42. Диффузия углекислого газа.

На панели А показана гипотетическая альвеола и капилляр. Продемонстрировано, как эритроциты входят в капилляр. В этом случае CO_2 уходит в альвеолу. На панели Б показаны графики P_{CO2} в покое. Оценка проведена в диффузионной способности легких D_L

А



Б Профиль P_{CO_2}



Диффузия угарного газа (СО) в легких

На рис. 7-43 представлена диффузия оксида углерода (II) (угарный газ, окись углерода, монооксид углерода). Это бесцветный газ без вкуса и запаха. Мы останавливаемся на этом газе, поскольку он очень важен для клиники: он вызывает отравление, часто заканчивающееся смертью. Основные признаки отравления: головная боль, головокружение, шум в ушах, одышка, сердцебиение, мерцание перед глазами, покраснение лица, общая слабость, тошнота, иногда рвота; в тяжёлых случаях судороги,

потеря сознания и кома. Концентрация в воздухе более 0,1 % приводит к смерти в течение 1 ч.

Предположим, что в некой альвеоле содержится окись углерода, и в капилляры этой альвеолы поступают эритроциты. Как быстро поднимется парциальное давление этого газа в крови? На рис. 7-43 приведены кривые, отражающие процессы переноса СО по мере прохождения эритроцита через капилляры легких. Когда эритроцит попадает в капилляр, СО быстро пересекает чрезвычайно тонкий барьер, разделяющий альвеолярный воздух и кровь. В результате содержание СО в эритроците возрастает. Однако поскольку СО очень прочно связывается с гемоглобином, кровь может захватывать большое количество СО практически без повышения его парциального давления. Таким образом, по мере продвижения эритроцита через капилляр это давление возрастает мало, т.е. препятствий для дальнейшего перехода СО в кровь не возникает, и он продолжает с большой скоростью пересекать альвеолярную стенку. Значит, количество СО, поступающей в кровь, ограничено ни тем, сколько крови проходит через капилляр, а свойствами диффузионного барьера. Таким образом, перенос СО ограничен диффузией.

Как было показано на рис. 40, диффузионный поток (V) через альвеолярно-капиллярную мембрану является пропорциональным разности давлений, т.е. разности парциальных давлений (ΔP) между альвеолярным газом и капиллярной кровью легких:

$$\dot{V} = D_L \cdot \Delta P \text{ (л/мин)} . \qquad (1)$$

Следовательно, диффузионная способность легких для СО равна:

$$DL = \frac{\dot{V}_{CO}}{P_1 - P_2},$$

где P_1 и P_2 - парциальные давления СО в альвеолярном воздухе и капиллярной крови соответственно. Однако, как мы уже знаем, парциальное давление СО в крови настолько мало, что им можно пренебречь. Следовательно,

$$DL = \frac{\dot{V}_{CO}}{P_{Aco}},$$

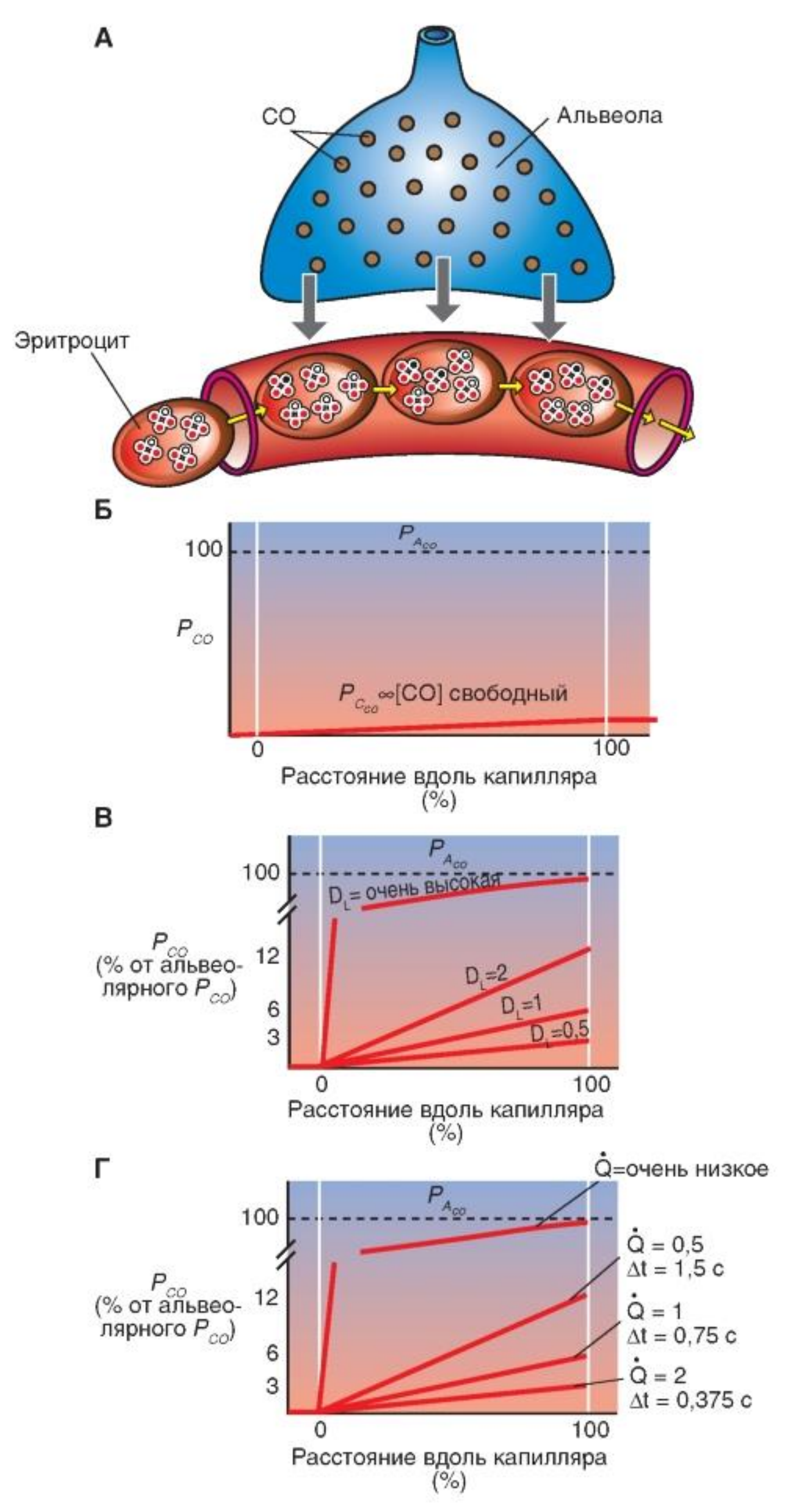
т.е. диффузионная способность легких для СО равна отношению объема СО (мл), переносимого за 1 мин, к парциальному давлению СО в альвеолах (мм. рт.ст.).

Токсическое действие СО основано на том, что он может вместо O_2 обратимо связать двухвалентное железо гема, и тогда образуется карбоксигемоглобин (HbCO).

Аффинность гемоглобина к CO приблизительно в 300 раз больше, чем к O_2. В этом случае гемоглобин не может быть использован для транспорта O_2. Соединение CO с железом гема ведет к увеличению аффинности остальных молекул гема тетрамерного Hb к O_2. То есть при связывании Hb с CO повышается аффинность Hb к O_2, что препятствует отдаче O_2 в тканях, и кривая связывания O_2, следовательно, сдвинута влево. Сатурационная кривая CO по форме почти идентична аналогичной кривой для O_2, только масштаб оси P_{CO} гораздо мельче. Так, если P_{CO} составляет всего 0,16 мм рт.ст., 75% НЬ соединяется с CO, образуя НЬCO. Именно поэтому даже небольшие количества угарного газа могут связывать значительную часть Нв крови, выключая тем самым его кислородпереносящую функцию. При этом концентрации НЬ и P_{O2} в крови могут быть нормальными, однако содержание O_2 в ней резко падает. Кроме того, в присутствии НЬCO сатурационная кривая O_2 (как отмечалось выше) сдвигается влево, что препятствует выходу кислорода в ткани и усугубляет токсичное действие угарного газа.

Из-за высокой аффинности гемоглобина к CO даже очень низкие парциальные давления CO приводят к связыванию значительного количества гемоглобина с CO с образованием HbCO. То, что у людей, находящихся в условиях интенсивного уличного движения транспорта, или при курении отравления CO наступают нечасто, объясняется только медленным переходом CO из альвеолярного газа в кровь.

Рис. 7-43. Диффузия монооксида углерода (угарного газа) из альвеол в кровь


А
CO
Альвеола
Эритроцит
Б
$P_{A_{CO}}$
100
P_{CO}
$P_{C_{CO}}$ ∞[CO] свободный
0
100
Расстояние вдоль капилляра
(%)
В
$P_{A_{CO}}$
100
D_L = очень высокая
P_{CO}
(% от альвео-
лярного P_{CO})
12
D_L=2
6
D_L=1
3
D_L=0,5
0
100
Расстояние вдоль капилляра
(%)
Г
$\dot{Q}$=очень низкое
$P_{A_{CO}}$
100
$\dot{Q}$ = 0,5
Δt = 1,5 с
P_{CO}
(% от альвео-
лярного P_{CO})
12
$\dot{Q}$ = 1
Δt = 0,75 с
6
3
$\dot{Q}$ = 2
Δt = 0,375 с
0
100
Расстояние вдоль капилляра
(%)

Диффузия оксида азота (N_2O) в легких

Предположим, что в некой альвеоле содержится другой чужеродный газ, например закись азота, и в капилляры этой альвеолы поступают эритроциты. Как быстро поднимется парциальное давление этого газа в крови?

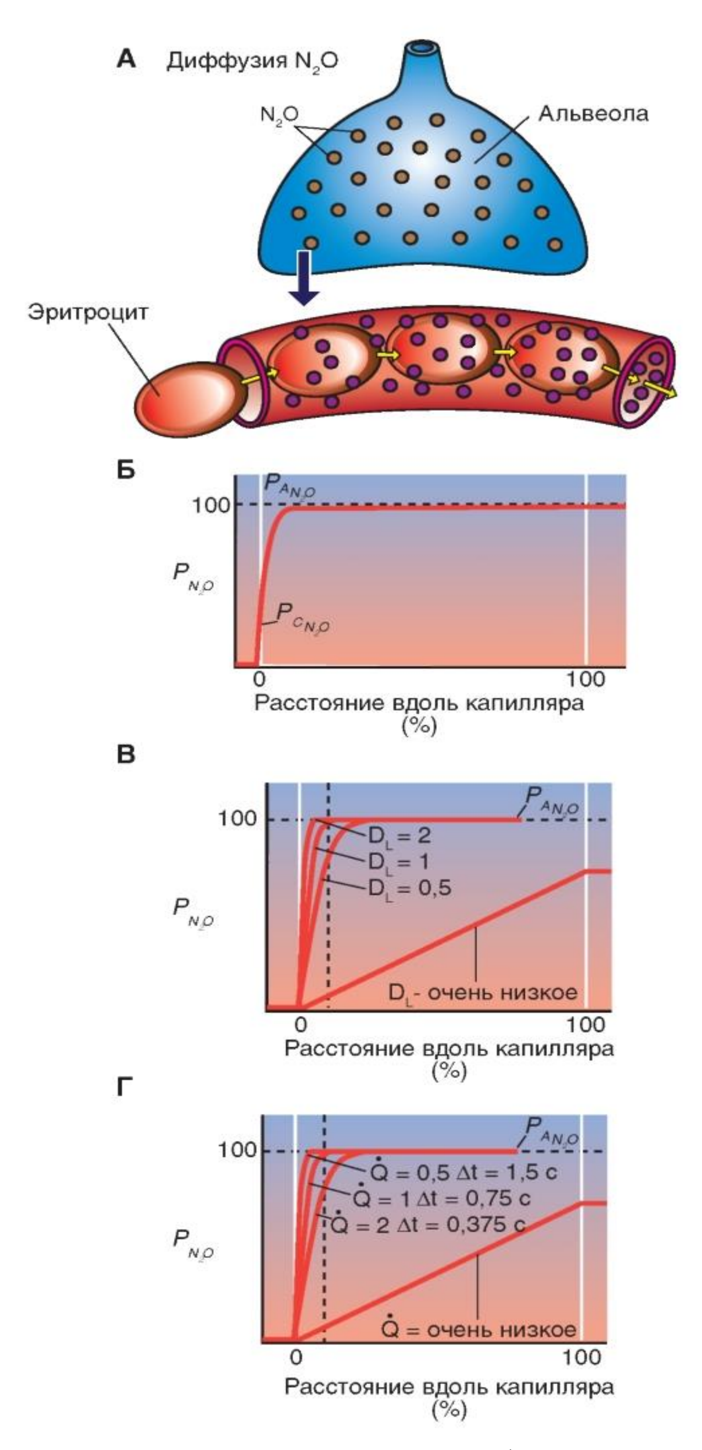
На рис. 7-44 представлена диффузия оксида азота (I) (оксид диазота, закись азота, веселящий газ). При нормальной температуре это - бесцветный негорючий газ с приятным сладковатым запахом и привкусом. Его часто называют «веселящим газом» из-за производимого им опьяняющего эффекта: малые концентрации закиси азота вызывают чувство опьянения и лёгкую сонливость. При вдыхании чистого газа быстро развиваются состояние наркотического опьянения, а затем асфиксия. В смеси с кислородом при правильном дозировании закись азота вызывает наркоз без предварительного возбуждения и побочных явлений. В большинстве случаев применяют комбинированный наркоз, при котором закись азота сочетают с другими, более мощными, средствами для наркоза, а также с миорелаксантами.

В отличие от описанных выше газов (O_2, CO_2 и CO), закись азота (N_2O) не связывается с гемоглобином. Тем не менее, если человек вдыхает N_2O, газ попадает и в плазму крови, и в цитоплазму эритроцита (рис. 7-44 А).

Перенос N_2O осуществляется совершенно поиному. Проходя через альвеолярную стенку в кровь, N_2O не соединяется с гемоглобином. В связи с этим сродство крови к N_2O ничтожно по сравнению со сродством, например, к CO, и парциальное давление N_2O в крови быстро возрастает. Из рис. 7-44 Б видно, что парциальное давление N_20 в крови становится почти таким же, как и в альвеолярном воздухе, когда эритроцит проходит лишь $^1/_{10}$ общей длины капилляра. После этого перенос N_20 практически прекращается. Значит, количество газа, поступающего в кровь, в данном случае целиком зависит от ее объема, протекающего через капилляр, а не от свойств диффузионного барьера. Следовательно,перенос N_2O ограничен перфузией.

Мы рассмотрели ранее диффузию O_2, CO_2 и CO и можем сравнить ее с диффузией N_2O. Что касается O_2, то кривая переноса этого газа занимает промежуточное положение между кривыми CO и N_2O. В отличие от N_2O, O_2 соединяется с гемоглобином, однако значительно слабее, чем CO. В связи с этим, когда O_2 поступает в эритроцит, парциальное давление этого газа в крови растет намного сильнее, чем при переходе в кровь такого же количества молекул CO. В начале капилляра Po_2 в эритроците уже составляет примерно $^4/_{10}$ парциального давления этого газа в альвеолярном воздухе. Это связано с наличием O_2 в смешанной венозной крови. В условиях покоя Po_2 в капиллярной крови обычно становится практически такимже, как в альвеолярном воздухе, когда эритроцит проходит примерно треть капилляра. При этом перенос O_2, как и у N_2O, ограничен перфузией. В то же время при некоторых патологических состояниях, сопровождающихся нарушением диффузионных свойств легких (например, при утолщении альвеолярной стенки), Po_2 в крови даже к концу капилляра не становится равным парциальному давлению кислорода в альвеолярном воздухе, и в этом случае перенос O_2 ограничивается отчасти и диффузией.

Рис. 7-44. Диффузия оксида азота (веселящего газа) из альвеол в кровь



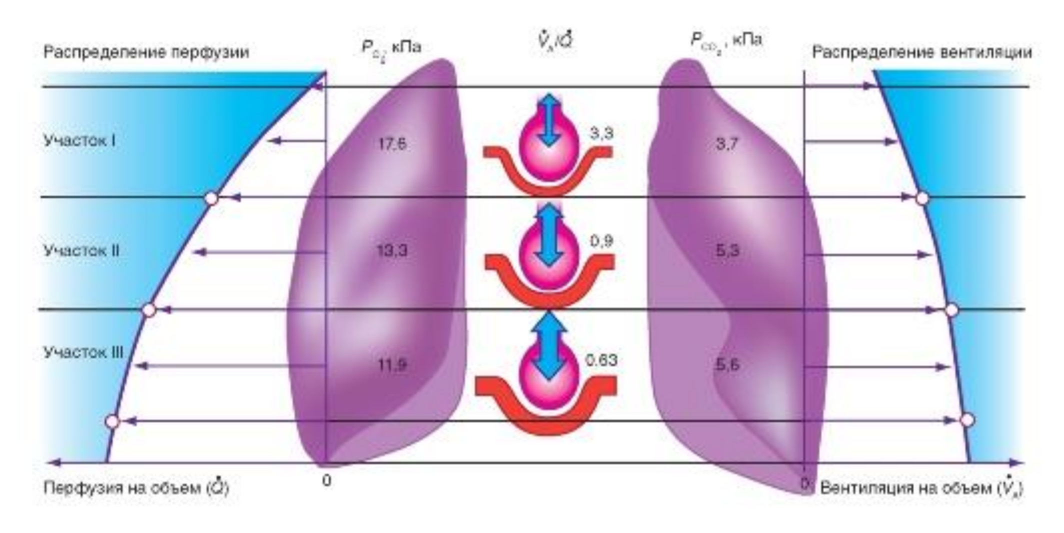
Неравномерность вентиляционноперфузионного отношения в легких

Под влиянием силы тяжести объемная скорость кровотока или (применительно к анатомическофункциональной единице легких - альвеоле) перфузия (Q) распределена во всех участках легкого неравномерно. Подобная неравномерность справедлива и для альвеолярной вентиляции (V_A, рис. 7-45). Легкие висят в грудной полости, поэтому их нижние участки растягивают верхние. Растяжение верхних участков легких приводит к тому, что альвеолярные стенки в этих зонах легких становятся натянутыми. Поэтому верхние участки легких вентилируются хуже, чем нижние. Однако, в целом, вертикальный градиент альвеолярной вентиляции является менее выраженным, чем вертикальный градиент альвеолярной перфузии, так что вентиляционно-перфузионное отношение V_A / Q в верхних участках легких выше, чем в нижних. Также и в положении лежа имеются аналогичные, обусловленные силами собственного веса легких, вертикальные градиенты V_A / Q . Однако они менее выражены, так как вертикальное

растягивание легкого в положении лежа, в сущности, незначительно. Наряду с этими, обусловленными силами собственного веса, градиентами V_A / Q в легком, имеется и случайное распределение $У_A$ / Q, которое основано на вариации бронхо-обеспечений и сосудообеспечений отдельных участков. Итак, даже в здоровом легком имеется неравномерное распределение V_A и Q , которые называют неравномерностью вентиляционно-перфузионного отношения V_A / Q . Эта неравномерность ограничивает эффективность пульмонального газообмена, что особенно проявляется, если при патологических изменениях легкого неравномерность V_A / Q значительно увеличивается.

Рис. 7-45. Распределение вентиляции - перфузии в легком.

Под действием силы тяжести увеличивается перфузия (Q слева) и альвеолярная вентиляция (V_A , справа) при прямой грудной клетке сверху вниз. Представлена перфузия и вентиляция (на единицу объема легкого) на различной высоте легкого. Так как перфузия с высотой сильнее варьирует, чем вентиляция, то вентиляционно-перфузионное отношение V_A /Q вверху выше и внизу ниже, чем в середине, это значит выше или ниже, чем отношение общей вентиляции к общей перфузии. Значения P_O и P_{CO2} , которые получаются из этой неравномерности V_A /Q показаны на примере трех альвеолярных участков (I, II, III)



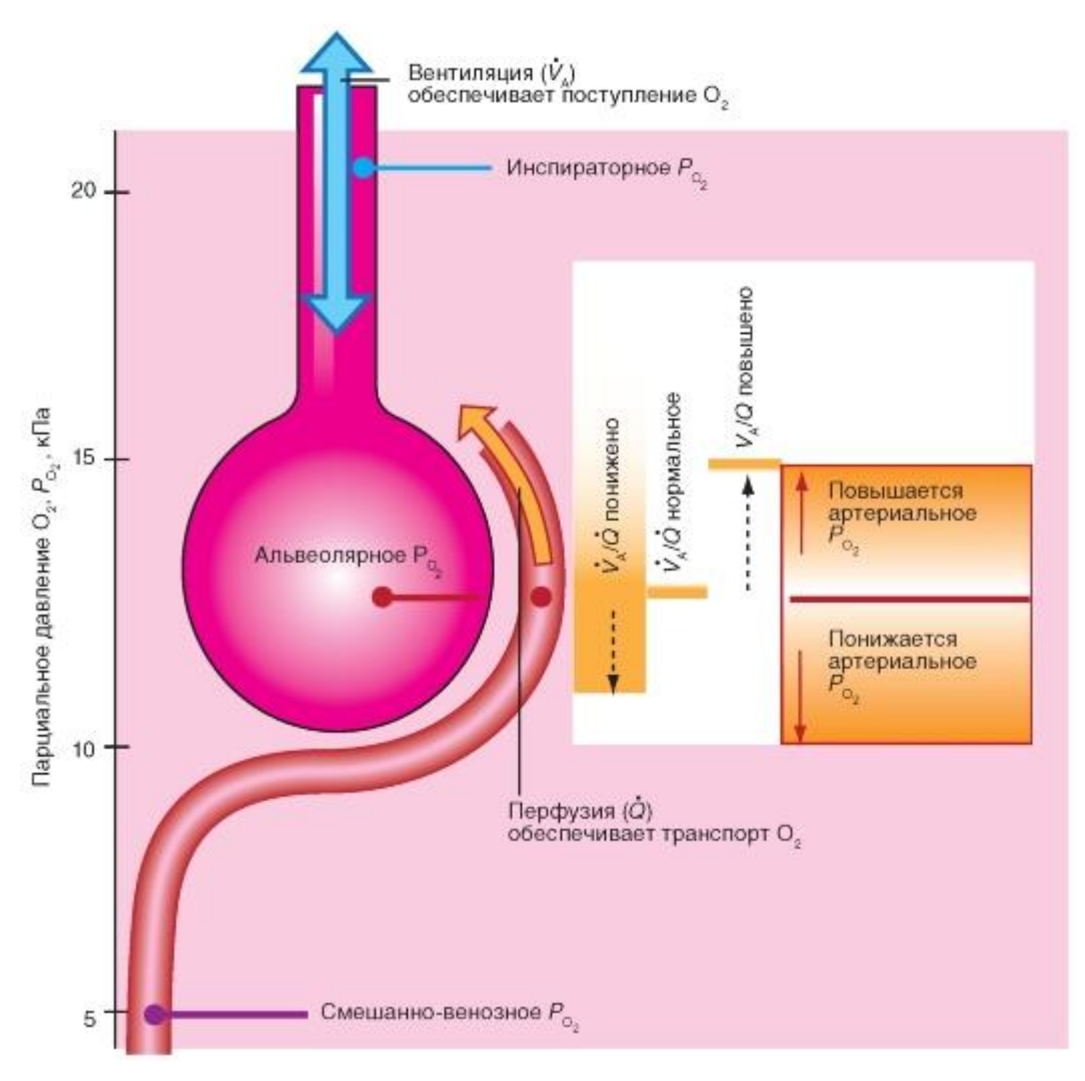
Вентиляционно-перфузионное отношение

Региональная неравномерность V_A / Q означает региональные различия альвеолярных парциальных давлений. Альвеолярная вентиляция (V_A) доставляет к альвеолам O_2, альвеолярная перфузия (Q) обеспечивает транспорт O_2 к тканям. На основании этого, легко понять, что концентрация O_2 в альвеолярном воздухе или альвеолярное парциальное давление O_2(P_A) зависит как от V_A , так и от Q . Чем выше V_A для определенного участка легкого и чем ниже Q в этом участке, тем выше P_A для O_2, т.е. тем «свежее» альвеолярный газ. Итак, высокое значение отношения V_A / Q на участке легкого означает «свежий» альвеолярный воздух (парциальное давление O_2 близко к его значению во вдыхаемом воздухе), пониженное значение отношения V_A / Q означает, что парциальные давления газов в альвеолах ближе к венозным значениям. Следовательно, неравномерность в V_A / Q соответствует неравномерности альвеолярным и конечно-капиллярным парциальным давлениям. Области, в которых V_A / Q выше или ниже среднего, называют гипервентилированными или гиповентилированными участками (не надо путать с гипервентиляцией или гиповентиляцией, которые могут наступать при изменении дыхания или при изменении обмена веществ). Области со средним значением отношения V_A / Q , которое так же велико, как отношение общего V_A к общему Q, обозначают как нормовентилируемые участки. Верхние участки легкого при прямой грудной клетке гипервентилированы, потому что их перфузия еще сильнее ограничена,

чем их вентиляция. Их альвеолярный P_{O2} приблизительно на 6 кПа выше, ее P_{CO2} приблизительно на 2 кПа ниже, чем в базальных участках.

Рис. 7-46. Отношение вентиляции и перфузии (V_A/Q) альвеолы определяет ее газовый состав (показан только O_2).

Альвеолярная вентиляция (V_A) определяет доставку O_2 к альвеоле, перфузия (Q) отправку O_2 из нее с кровью. Альвеолярное P_O определяется через отношение . Если V_A и/или повышает Q, т.е. Va/Q становится пониженным, содержание O_2 в альвеолярном воздухе уменьшается, альвеолярное P_{O2} снижается и с ним артериальное P_{O2}. Наоборот, альвеолярный воздух будет содержать большее количество O_2 при увеличении. В следствие этого альвеолярное и артериальное P_{O2} также увеличиваются. Это представлено в правой части рисунка (левая шкала). Для CO_2 при повышении альвеолярное и артериальное P_{CO2} снижаются, приуменьшении V_A/Q альвеолярное и артериальное P_{CO2} повышаются. То есть высокое значение является «свежим альвеолярным воздухом», низкое «использованным альвеолярным воздухом». При $V_A/Q = 0$ вентиляция альвеол отсутствует, но есть перфузия. При этом P_{O2} капиллярной крови остается смешанно-венозным, и сходным с P_{O2} альвеолярного воздуха. При $V_A/Q \rightarrow \infty$ перфузия отсутствует, но есть вентиляция. При этом альвеолярное P_{O2} остается неизменным в рамках инспираторных значений



Нормальное перфузионновентиляционное отношение в легких

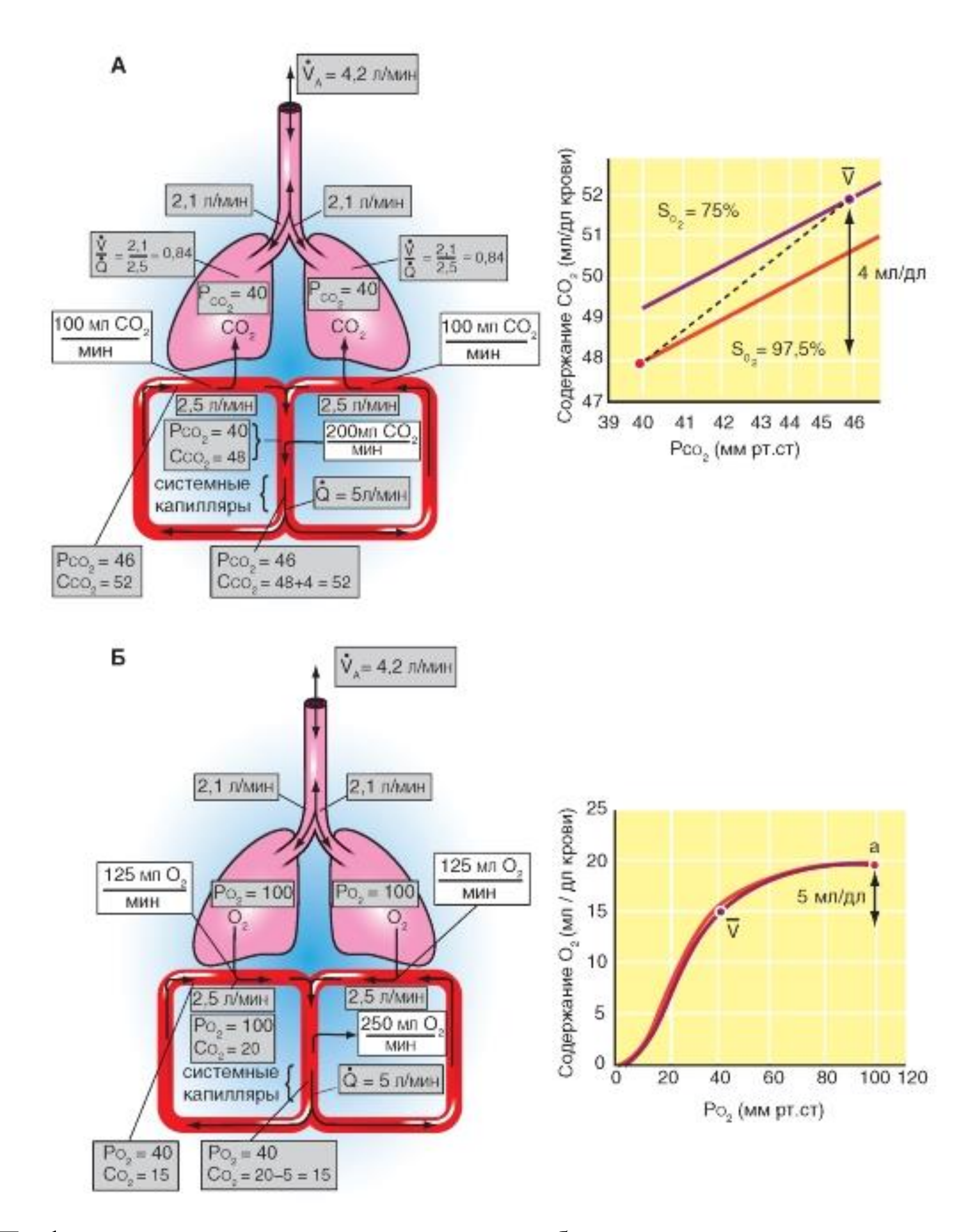
Как было показано на рис. 7-45 перфузия (Q) распределена во всех участках легкого неравномерно. Подобная неравномерность справедлива и для альвеолярной вентиляции (V_A). Крайними случаями являются альвеолярная вентиляция мертвого пространства (перфузия Q = 0) и шунт (венозное смешивание, вентиляция $V_A = 0$). Итак, даже в здоровом легком имеется неравномерное распределение V_A и Q , которые называют неравномерностью вентиляционно-перфузионного отношения V_A / Q .

Исходя из среднего значения V_A / Q , которое было бы в легких, если бы V_A и Q повсюду были бы распределены равномерно (идеальное легкое), в здоровом легком имеются все степени гипер- и гиповентиллированных участков. На рис. 7-47 представлено нормальное распределение V_A и Q , соответствующее идеализированному состоянию. Даже если в целом V_A и Q нормальны, изменения соотношения V_A / Q ведут к гипоксии и респираторному ацидозу. Компенсаторные ответы вентиляции альвеолярного мертвого пространства и шунт помогают предохранять человека от последствий изменений V_A/ Q - респираторного ацидоза и гипоксии. Для иллюстрации, как эти изменения V_A / Q вызывают такие последствия, здесь мы рассмотрим случаи с O_2, CO_2 в норме (рис. 7-47) и затем два экстремальных идеализированных примера - вентиляции альвеолярного мертвого пространства (см. рис. 7-48) и шунт (см. рис. 7-49).

На рис. 7-47 показано, как человек с нормальным V_A / Q в каждом легком транспортирует O_2, CO_2. Мы принимаем, что тотальный V_A (4,2 л/мин) и Q (5 л/мин) - это норма, и делим эти величины в равных частях на два легких. Каждое легкое элиминирует половину от 200 мл/мин CO_2, продуцируемого в результате метаболизма (рис. 7-47 А). Как результат, альвеолярное P_{CO2} будет равно примерно 40 мм рт.ст. в каждом легком, а альвеолярное P_{O2} примерно равно 100 мм рт.ст. Поскольку постоянная смена CO_2 и O_2 через альвеолярнокапиллярный барьер для каждого газа лимитирована перфузией, парциальное давление CO_2 и O_2 в системной артериальной крови такое же, как в альвеолах, и pH артериальной крови в норме. Ранее частично было показано, что диффузия и, прежде всего, перфузия - это факторы, ограничивающие перенос газов. Пусть в альвеоле содержится газ. Как быстро поднимется парциальное давление данного газа в крови? Когда O_2 поступает в эритроцит, парциальное давление этого газа в крови растет намного сильнее, чем при переходе в кровь такого же количества молекул, например CO. В начале капилляра P_{O2} в эритроците уже составляет примерно $^4/_{10}$ парциального давления этого газа в альвеолярном воздухе. Это связано с наличием O_2 в смешанной венозной крови. В условиях покоя P_{O2} в капиллярной крови обычно становится практически таким же, как в альвеолярном воздухе, когда эритроцит проходит примерно треть капилляра. При этом перенос O_2 ограничен перфузией. В то же время при некоторых патологических состояниях, сопровождающихся нарушением диффузионных свойств легких (например, при утолщении альвеолярной стенки), P_{O2} в крови даже к концу капилляра не становится равным парциальному давлению кислорода в альвеолярном воздухе, и в этом случае перенос O_2 ограничивается отчасти и диффузией.

Как осуществляет изменения соотношения V_A / Q свое действие на газы артериальной крови? Основной принцип предельно прост: некомпенсированные V_A / Q аномалии ведут к респираторному ацидозу и гипоксии. Конечно, компенсация на уровне легких (констрикция бронхиол, уменьшение синтеза сурфактанта, гипоксическая вазоконстрикция), компенсация на уровне целой респираторной системы (например, увеличение вентиляции) помогают уменьшить непрямое влияние изменения соотношения V_A / Q . На рис. 7-48 и 7-49 мы рассмотрим вопросы в отсутствии каких бы то ни было локальных или системных компенсаций.

Рис. 7-47. Нормальное распределение V_A/Q . Приведенный на рисунке пример является идеализированным



Перфузионно-вентиляционное отношение в области мертвого пространства

Рассмотрим случай, при котором вентиляционноперфузионное отношение постепенно увеличивается в результате перекрывания кровотока (рис. 7-48). Для стимуляции вентиляции альвеолярного мертвого пространства (рис. 7-48) в эксперименте можно перевязать левую пульмонарную артерию и таким образом устранить всю перфузию левого легкого (значенияй V_A / Q → ∞). Тотальная Q будет оставаться на нормальном уровне и равна 5 л/мин, но все это будет связано только с работой правого легкого. Тотальный V_A также будет соответствовать нормальным значениям 4.2 л/мин и в конечном счете распределяться между двумя легкими. Таким образом, V_A / Q левого легкого есть 2,1/0 или бесконечности, тогда какй V_a / Q правого легкого есть 2,1/5 или 0,42. Полный V_A/ Q в норме 0,84. То есть в результате перекрывания кровотока левого легкоговентиляционно-перфузионного отношенияй V_a / Q постепенно увеличивается. Теперь P_{O2} будет повышаться, а Pco_2 - снижаться, и при полной остановке кровотока (вентиляционно-перфузионное отношение стремится к бесконечности)

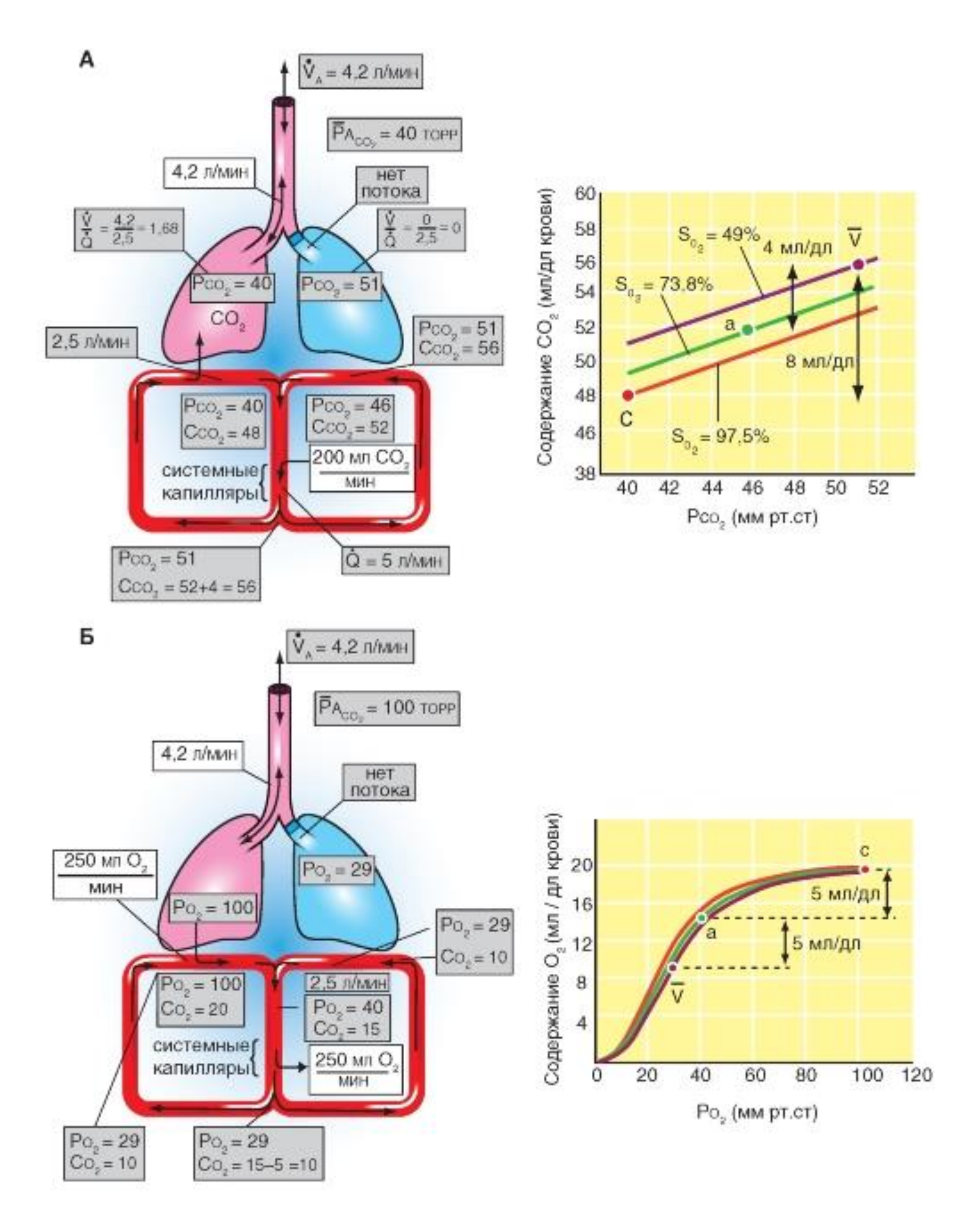
Ясно, что Po_2 в легочной единице будет падать, а Pco_2 - повышаться (хотя количественные соотношения между изменениями этих величин не столь очевидны, как кажется на первый взгляд). Легко можно понять, что при полном прекращении вентиляции (вентиляционно-перфузионное отношение равно нулю: $V_a / Q = 0$) Po_2 и Pco_2 в альвеолярном воздухе и в крови конечных отрезков капилляров будут такими же, как и в смешанной венозной крови (на самом деле участки легких, в которых прекращается вентиляция, спадаются, однако это происходит не сразу, и поэтому здесь мы этого касаться не будем). Необходимо подчеркнуть сделанное нами допущение: процессы, происходящие в одной легочной единице (а таких единиц огромное количество), не влияют на состав смешанной венозной крови.

Рис. 7-49 демонстрирует два принципиальных заключения относительно шунтов.

Даже с выраженными V_a / Q абнормальностями, продуцируемыми шунтом, легкие могут изгонять обычные 200 мл/мин CO_2, но опять дорогой ценой - очень большим артериальным Pco_2, и как следствие респираторным ацидозом.

Даже с выраженными V_a / Q абнормальностями, вызванными шунтом, легкие могут получать обычные 250 мл/мин O_2, но цена за это - очень небольшое значение артериального Po_2, т.е. гипоксия.

Рис. 7-49. Шунт



Регуляция дыхания

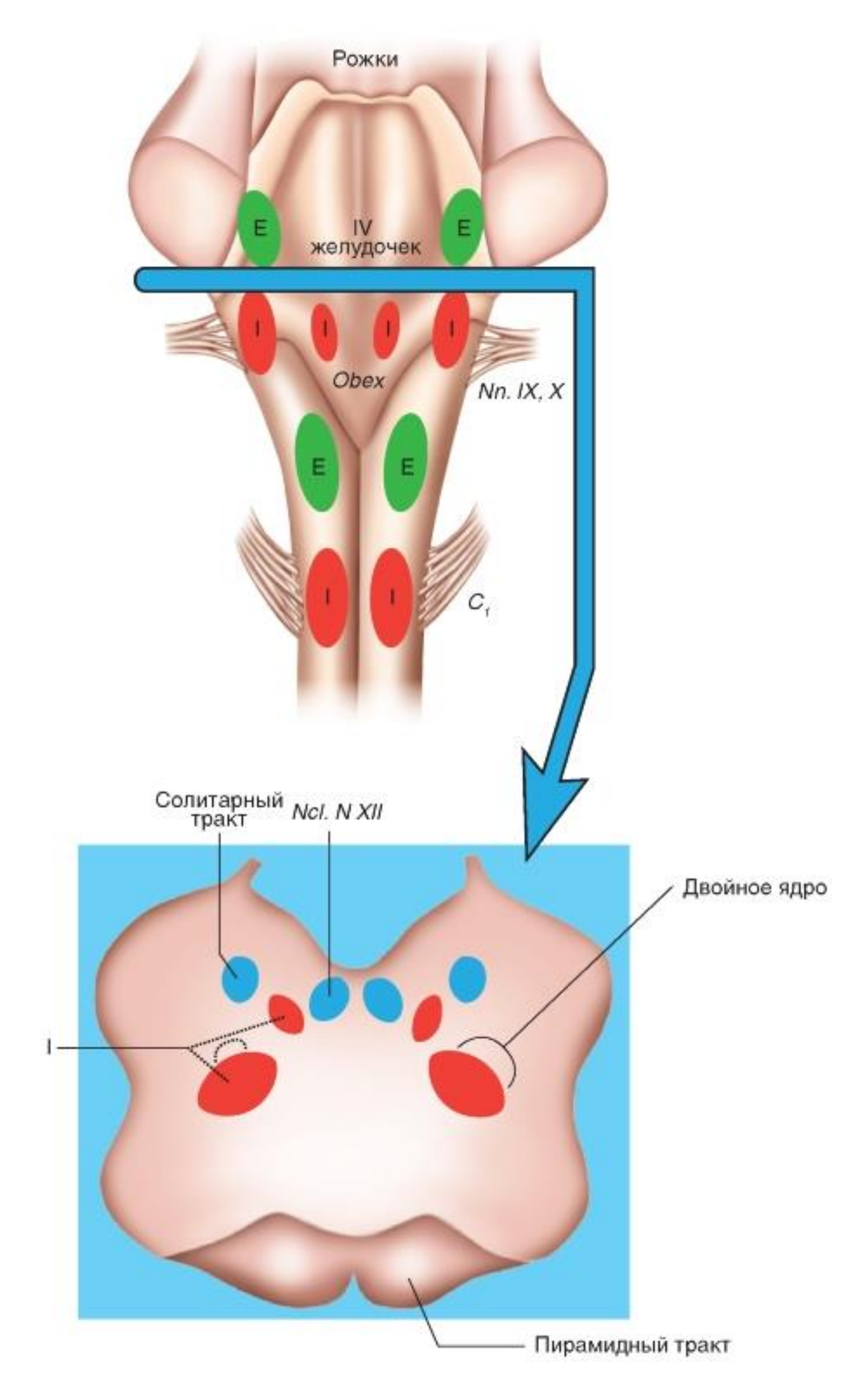
Под регуляцией дыхания понимают способность легочной вентиляции приспосабливаться к потребностям обмена веществ организма и условием внешней среды. Респираторные нейроны продолговатого мозга посылают ритмические импульсы, характер которых может изменяться благодаря ряду афферентных влияний различной продолжительности и интенсивности. Особенно хорошо описаны афферентные влияния с легочных рецепторов растяжения, а также артериальных и центральных хеморецепторов. Но они одни не могут объяснить ни установки нормального дыхания, ни приспособления дыхания при работе.

Рассмотрим центральный дыхательный ритмогенез. Дыхательные движения (сокращения дыхательных мышц) вызываются группами нейронов в продолговатом мозге *(medulla oblongata)*, обладающими ритмической активностью. При отведении потенциалов с помощью микроэлектродов у собак и кошек в продолговатом мозге нашли нейроны, деятельность которых строго связана с дыхательным ритмом. При этом были

обнаружены инспираторные нейроны, которые активны при вдохе (но могут обусловливать также и экспирацию), и экспираторные нейроны, увеличение биоэлектрической активности которых приходится на выдох. Точный анализ биоэлектрической активности позволил разделить инспираторные и экспираторные нейроны на подгруппы. Инспираторные нейроны лежат в области ядра одиночного пути *(tractus solitarius)* и вблизи двойного ядра *(nucleus ambiguous),* а также в шейных сегментах C1 и C2 спинного мозга. Экспираторные нейроны находятся рядом с *nucleus ambiguous* рострально по отношению *nucleus retrofacialis* (рис. 7-50). Ритмическая активность этих дыхательных нейронов продолговатого мозга основана на комплексном переключении. Поэтому, в целом, они обозначаются как генератор ритма. Это название более предпочтительно, чем понятие дыхательный центр, вследствие того, что из-за рассеянного положения этих нейронов такой центр едва ли можно строго локализовать. Для формирования ритмогенеза важны не только противоположные процессы, такие, как возбуждение и торможение дыхательных нейронов, но и тонические (неспецифические) активирующие влияния на них из ретикулярной формации (*formation reticularis),* которые модулируются через специфические и неспецифические афферентные входы с различных периферических рецепторов организма. К модулирующим влияниям необходимо отнести и описанные ниже обратимую афферентацию и возбуждение других дыхательных структур центральной нервной системы, участвующих в формировании процесса дыхания. Респираторные нейроны в продолговатом мозге имеют синаптическую связь не только с другими респираторными нейронами этой части мозга, но и со спинальными мотонейронами дыхательных мышц. При нормальном спокойном дыхании активность респираторных нейронов продолговатого мозга не связана с возбуждением экспираторных мотонейронов, и, фактически, выдох в покое происходит пассивно. Генератор ритма создает базальный ритм, который модифицируется другими влияниями (возбуждение различных дыхательных нейронов), модифицируется частично выше расположенными центрами мозга (пневмотаксический центр в воролиевом мосту), и модифицируется частично с различных рецепторов организма, которые и адаптирует его к необходимым условиям. Часть дыхательных нейронов имеют обратную связь и обеспечивают гомеостаз дыхательной системы (регуляция).

Рис. 7-50. Распределение респираторных нейронов в дыхательном центре продолговатого мозга.

Вид на продолговатый мозг *(medulla oblongata),* инспираторные (I, красные) и экспираторные нейронные группы (E, зеленые) и их приблизительное расположение. В действительности они находятся внутри ретикулярной формации и их трудно отграничить. Справа: поперечный срез на данном уровне с инспираторными нейронными группами. *Nn.* IX, X - места выхода *nn. Glossopharyngeus* и *Vagus. Ncl. N.* XII - ядра подъязычного нерва



Регуляция дыхания под влиянием сигналов хеморецепторов

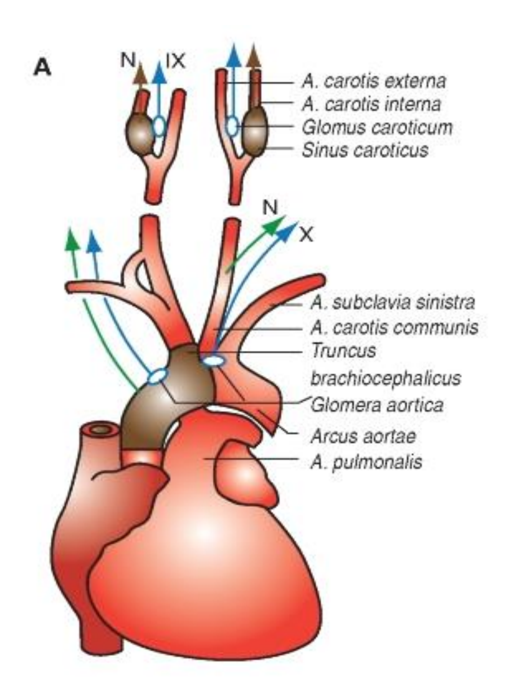
Изменение дыхания под влиянием химических факторов осуществляется через хеморецепторы, которые, частично, лежат в крупных артериях (периферические хеморецепторы), частично в продолговатом мозге(центральные хеморецепторы). Периферические хеморецепторы находятся, в основном, в каротидных тельцах *(glomera carotica),* расположенных в области бифуркации общих сонных артерий, и в аортальных тельцах *(glomera aortica),* расположенных в верхней и нижней частях дуги аорты (рис. 7-51 А).

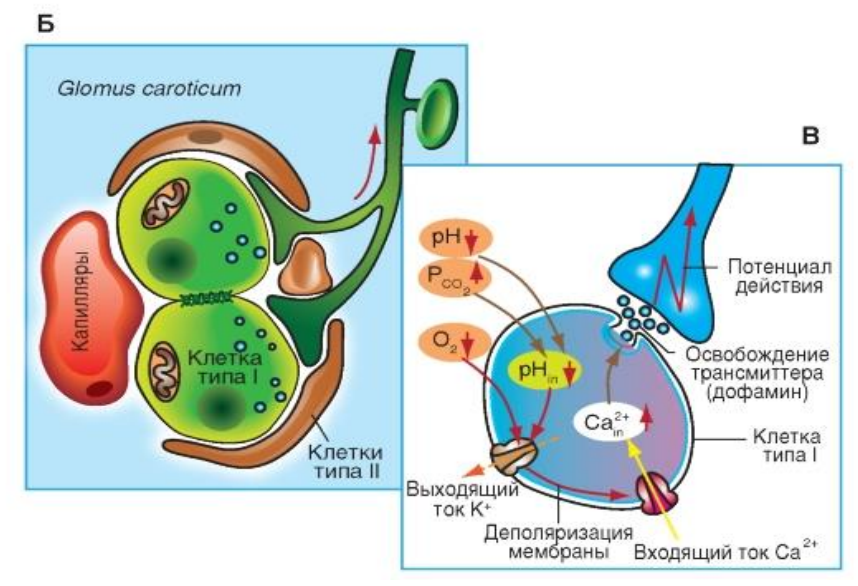
Каротидные тельца - это маленькие васкуляризированные образования, которые состоят из скопления клеток типа I. Эти клетки окутаны глиаподобными клетками типа II и имеют тесный контакт с открытыми капиллярами. Соседние клетки типа I связаны друг с другом (рис. 7-51 Б) посредством щелевых контактов *(gap junction).* Эти рецепторные структуры относятся ко вторичным рецепторам, где клетки типа I не имеют аксона, но синаптически контактируют с терминалями афферентных волокон каротидного нерва. Клетки типа I реагируют освобождением трансмиттера, который вызывает возбуждение связанных с ними афферентных волокон, как под влиянием гипоксии, так и под влиянием гиперкапнии и ацидоза. Гипоксия уменьшает проводимость К+-каналов в мембране клеток типа I, что ведет к деполяризации их мембраны. Благодаря этому открываются потенциал-управляемые Ca^{2+}-каналы, и Ca^{2+} устремляется из внеклеточного пространства в клетку (рис. 7-51 В). Повышение цитозольной концентрации Ca^{2+} приводит на освобождению дофамина, который вызывает потенциал действия в афферентных волокнах каротидного нерва. Респираторные и нереспираторные нарушения кислотно-щелочного равновесия приводят к изменению внеклеточного pH или P_{CO2}, вследствие чего меняется и внутриклеточная pH клеток типа I, что и вызывает их возбуждение (рис. 7-51 В). Уменьшение pH также уменьшает проводимость K^+-каналов клеток типа I, что запускает ту же последовательность событий, как при гипоксии, и приводит к освобождению трансмиттера. Клетки типа I находятся под эфферентным контролем центральной нервной системы. Кроме того, на их мембране имеются ауторецепторы, так что вполне возможна модуляция чувствительности этих клеток химическим раздражителем. Реакция клетки типа I на гипоксию имеет большое сходство с ответом на гипоксию гладкомышечной клетки в стенке мелких пульмональных артерий, которые отвечают за гипоксическую вазоконстрикцию легочных сосудов. При выключении периферических хеморецепторов даже сильная гипоксия не вызывает увеличения глубины и частоты дыхания, но, скорее, ведет к уменьшению вентиляции (центральная депрессия). Повышение артериального P_{CO2} и артериальной концентрации H^+ является, напротив, сильным раздражителем, который действует через центральные хеморецепторы, находящиеся на вентральной стороне продолговатого мозга.

Дыхательные нейроны, расположенные вблизи вентральной поверхности продолговатого мозга, также обладают химической чувствительностью.

Рис. 7-51. Периферические хеморецепторы.

А - каротидные тельца *(glomera carotica)* в месте бифуркации сонной артерии получают кровь из наружной сонной артерии (а. *carotis externa)* и иннервируются языкоглоточным нервом (IX пара) *(n. glossopharyngeus* - n. IX). По аортальным тельцам *(glomera aortica)* циркулирует кровь из аорты и они иннервируются ветвями *n. vagus* (n. X). Прессорецепторные области в области сонной артерии *(sinus caroticus)* и в дуге аорты обозначены темно-коричневым цветом. Б - показаны две клетки типа I с их синапсами на афферентных волокнах синусного нерва сонной артерии, причем обе клетки окутаны глиаподобными клетками типа II и имеют тесный контакт с открытыми капиллярами. В - схематически представлены механизмы передачи сигнала с помощью трансмиттера (подробнее в тексте)





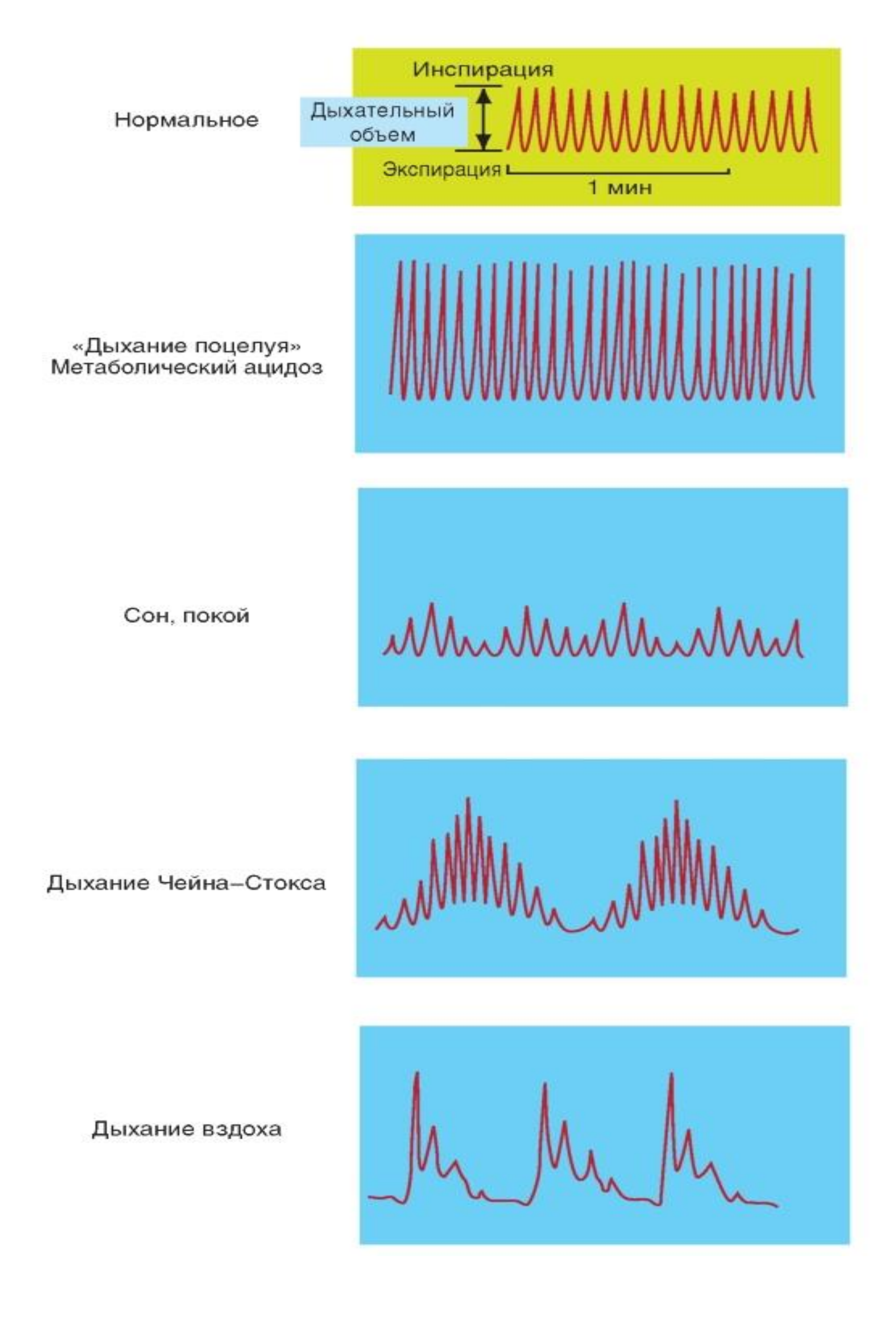
Типы дыхания

При нормальном дыхании дыхательный объем и частота дыхания могут значительно изменяться (рис. 7-52). При сильном метаболическом ацидозе, например, при диабетической коме, появляется углубленное дыхание с удлиненным выдохом, так называемое «дыхание поцелуя» или большое дыхание. Даже у здоровых людей наблюдают тип дыхания, характеризующийся периодичностью возникновения дыхательных движений, между которыми имеются длительные паузы. Последовательное изменение дыхательных движений ведет к постепенномуувеличениюдыхательного объема с последующим уменьшением, переходящим в паузу. Этот тип дыхания, обозначенный как дыхание Чейна- Стокса, бывает у пациентов при отравлениях или уремии. В случае выпадения более высоких центров дыхания при агонии можно наблюдать особую патологическую форму периодического с резко удлиненным вдохом.

Особую форму патологического дыхания представляет апноэ сна, для которого характерны длящиеся от 10 с до нескольких минут периоды остановки (апноэ) дыхания. В зависимости от причины можно выделить обструктивное апноэ сна и центральное апноэ сна, которые имеют разные механизмы. Центральное апноэ сна связано с нарушением структур центральной нервной системы, участвующих в формировании дыхательного

ритма. Обструктивное апноэ сна связано с закрытием верхних дыхательных путей. При этом дыхание происходит в условиях создания в дыхательных путях резко пониженного давления при вдохе, и дыхательные пути не могут сохранить открытое состояние. Обструктивное апноэ сна часто бывает у лиц с избыточным весом, алкоголизм также повышает риск. Лица с апноэ сна благодаря дневной усталости обращают на себя внимание, хотя лечить это заболевание очень трудно.

Рис. 7-52. Различные формы дыхания



3.1 Плазма крови

Плазма крови состоит на 90% из воды и на 10% из растворенных веществ. Из твердого остатка на долю белков приходится около $^2/_3$, остальное - это низкомолекулярные вещества и электролиты. За этими сухими цифрами скрывается поразительное многообразие функций. Особенно разнообразны функции белков плазмы. Они принимают участие в процессах транспорта, а также в защитной и свертывающей функциях крови. Кроме того, они определяют величину объема плазмы. Наряду с белками в плазме имеются еще гормоны и питательные вещества, которые переносятся между различными органами. К продуктам обмена веществ относятся органические кислоты и азотсодержащие вещества (мочевина, мочевая кислота, креатинин). И наконец, в плазме еще имеются электролиты, различное распределение которых между экстра- и внутриклеточной жидкостью является необходимым условием для возникновения мембранного потенциала клеток, а также для поддержания постоян-ства клеточного объема.

Плазму крови получают с помощью центрифугирования крови, обработанной антикоагулянтами. Концентрация белков в этой жидкости составляет около 70 г/л. Центрифугируя свернувшуюся кровь, можно получить кровяную сыворотку. Она отличается от плазмы отсутствием главного белка свертывания крови, фибриногена. Белки плазмы крайне гетерогенны: в настоящее время доказано существование более ста белков, имеющих различное молекулярное строение. Разделение этих белков с помощью электрофореза позволило выявить пять основных фракций: альбумин, α_1- и α_2-глобулины, β-глобулины и γ-глобулины. В таблице представлены некоторые представители этих классических белковых групп.

Альбумин обеспечивает коллоидно-осмотическое (онкотическое) давление крови, которое важно для поддержания постоянства объема плазмы. Альбумин, благодаря своему низкому по сравнению с другими белкам плазмы молекулярному весу (66 кDa) и высокой концентрации (45 г/л плазмы), обеспечивает 80% коллоидно-осмотического давления (КОД). При нормальных концентрациях белка КОД плазмы составляет 25 мм рт.ст. (3,3 кПа). Стенка капилляров мало проницаема для белков, поэтому их концентрация в жидкости межклеточного пространства меньше, чем в плазме крови. КОД в межклеточной жидкости составляет лишь 5 мм рт.ст. (0,7 кПа). Разница КОД плазмы крови и межклеточной жидкости определяет соотношение между объемом плазмы крови и объемом жидкости межклеточного пространства. Эта разница в величине КОД противодействует гидростатическому давлению и удерживает жидкость в системе кровообращения.

Специфические транспортные белки, такие как апотрансферрин (железосвязывающий белок), транскобаламин (глобулин, связывающий витамин B_{12}) или транскортин (кортизолсвязывающий глобулин), представляют собой не просто цистерны, перевозящие вещества к клеткам-мишеням, но и являются системой запасания, из которой при острой необходимости могут быть извлечены те или иные вещества.

Огромное физиологическое и медицинское значение имеют липопротеины, которые принимают участие в транспорте холестерина, холиновых эфиров, фосфоглицеридов и триацилглицерина. Известны различные классы липопротеинов, чьи липидные и белковые части могут сильно различаться.

Хиломикроны особенно богаты триацилглицеринами. Хиломикроны обеспечивают транспорт этих жиров из тонкого кишечника в периферическую кровь (пищевой жир).

Рис. 3-1. Белки плазмы крови человека (табл. 3-1)

Таблица 3-1. Белки плазмы крови человека

Белок	Концентрация (g/l плазмы)	Функции
альбумин	35–55	коллоидноосмотическое давление транспортная функция (например, жирные кислоты, Ca^{2+})
α_1-глобулины		
α_1-антитрипсин (α_1-антипротеаза)	2–4	ингибитор протеаз (тромбин, плазмин, эластаза, трипсин, хемотрипсин)
α_1-липопротеин (= HDL = high density lipoprotein — липопротеин высокой плотности)	3–8	транспорт липидов (предпочтительно фосфоглицериды)
протромбин (= фактор свертывания II)	0,05–1	предшественник тромбина (свертывание)
α_2-глобулины		
α_2-макроглобулин	2–3	ингибитор протеазы (тромбин, плазмин)
α_2-антитромбин III	0,2–0,3	ингибитор тромбина
α_2-гаптоглобин	1–3	связывание гемоглобина
плазминоген	0,1–0,3	предшественник плазмина
β-глобулины		
β-липопротеин (= LDL = low density lipoprotein — липопротеин низкой плотности)	3–8	транспорт липидов (предпочтительно холестерин и холиновый эфир)
апо-трансферрин	2–4	транспорт железа
гемопексин	0,5–1,0	связывание гема
фибриноген (= фактор свертывания I)	2–4,5	свертывание крови
С-реактивный белок	< 0,01	способствует фагоцитозу
γ-глобулины	7–15	иммуноглобулины (IgG, IgM, IgA, IgE, IgD)

Происхождение клеток крови

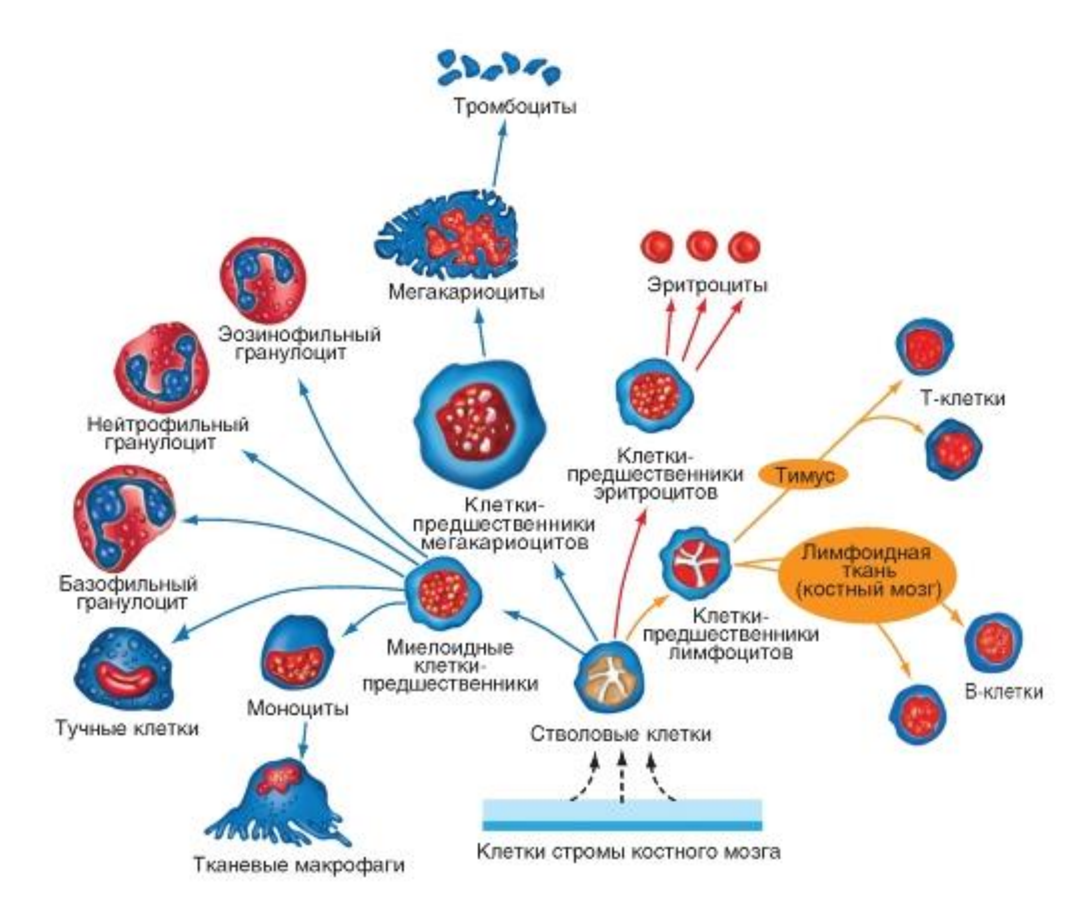
Клетки крови происходят из гемопоэтической ткани, которая находится у плода в печени и в селезенке, а у взрослого - в красном костном мозге плоских костей и селезенке. Гемопоэтическая ткань содержит стволовые клетки, из которых образуется все многообразие клеток крови: эритроциты, все формы лейкоцитов, тромбоциты и лимфоциты. Стволовые клетки обладают двумя свойствами, которые в подобной комбинации не встречаются у других клеток организма: они полипотентны, т.е. их дифференцировка ведет к появлению различных форм клеток крови, и обладают способностью самообновления, т.е. они способны производить абсолютно идентичную копию самих себя. Полипотентные стволовые клетки в процессе дифференцировки превращаются в клетки-предшественники, развивающиеся в зрелые клеточные формы, которые и встречаются в крови или тканях (рис. 8-2). Путь окончательной дифференцировки гемопоэтической клетки-предшественника необратим. Скопление всех клеток-предшественников, которые под влияниемгемопоэтических факторов роста (гемопоэтинов) делятся и дальше дифференцируются, называетсяпролиферирующим пулом. Митоз и созревание клеток-предшественников регулируют образуемые локально гемопоэтические факторы роста *(colony stimulating factors, CSF),* а также интерлейкины (например, интерлейкин 3). Развитие эритроидного ростка стимулирует эритропоэтин, миелоидной лейкопоэтин, мегакариоцитарного - тромбопоэтин.

При необходимости способность к делению этой клеточной популяции может сильно возрасти; например, эритропоэзный резервный потенциал костного мозга позволяет в 5-10 раз увеличить продукцию эритроцитов.

Время жизни зрелой клетки крови в организме различно. Эритроциты циркулируют 120 дней, прежде чем они будут разрушены мононуклеарной фагоцитарной системой селезенки и печени. При скорости замены 1% эритроцитов/день можно вычислить, что у взрослого человека в секунду образуется 3 млн новых эритроцитов для того, чтобы поддерживать количество эритроцитов крови на постоянном уровне. Чтобы поддерживать эту скорость обновления, необходима соответствующая скорость синтеза ДНК и гемоглобина. Важным кофактором для образования ДНК является кобаламин (витамин B_{12}) и фолиевая кислота, тогда как наличие железа определяет скорость синтеза гемоглобина. При недостатке одного из этих веществ может возникнуть недостаток эритроцитов (анемия). При этом в циркулирующих эритроцитах, в зависимости от причины, наблюдаются характерные изменения. Время жизни других, не эритроцитарных, клеток крови очень различно: лимфоциты, которые образуются в костном мозге и проходят дальнейшую дифференцировку в лимфатической ткани, циркулируют между кровью, лимфой и лимфатической тканью в течение нескольких месяцев в качестве «стражников». Напротив, гранулоциты живут очень недолго, их время жизни составляет лишь около 10 ч, тогда как моноциты и тромбоциты циркулируют 7-10 дней.

Рис. 3-2. Генеалогическое древо развития и дифференцировки клеток крови.

Исходным пунктом дифференцировки клеток крови является полипотентная стволовая клетка, процесс саморазмножения регулируется факторами, которые выделяются клетками стромы костного мозга (пунктирные стрелки). Из полипотентных стволовых клеток возникают прежде всего три формы дифференцированных миелоидных, эритроидных мегакариоцитарных и лимфоидных клеток-предшественников, которые, в свою очередь, развиваются в зрелые клетки крови за счет дальнейших этапов дифференцировки. Эти стадии развития объединяются понятием «конечная дифференцировка», так как они необратимы и могут проходить лишь в направлении дальнейшего развития к зрелым клеткам крови. Лимфоидные предшественники приобретают свои окончательные свойства в тимусе (Т-лимфоциты) или в костном мозге (В-лимфоциты). Кроме того, как гормоны действуют тромбопоэтин на мегакариоциты



Эритроциты

Эритроциты представляют собой двояковогнутые диски, которые имеют диаметр порядка 7,5 мкм и толщину по середине 1,5 мкм. Эритроциты хорошо приспособлены для транспорта газа, поскольку их двояковогнутая форма обеспечивает высокое отношение поверхность/объем, а при прохождении по капиллярам они могут хорошо деформироваться (рис. 8-3 А). Это, в соответствии с эффектом Фареуса-Линдквиста, значительно улучшает реологические характеристики крови. В обеспечении этих свойств важную роль играетподмембранный цитоскелет эритроцита, о чем и пойдет речь ниже.

Мембрана эритроцита состоит из двойного липидного слоя, который пронизан гликофорином, а также белками каналов: переносчиком глюкозы GLUT1, водным каналом аквапорином или обменником Cl^{-}/HCO^{3-}(белок Band 3). На стороне, обращенной к цитозолю, располагается молекулярная сеть, т.е. подмембраный цитоскелет.

Главные компоненты этой сети образованы нитеподобными молекулами спектрина, которые связаны друг с другом анкирином и другими связывающими белками (белок Band 4.1, актин) (рис. 8-3 Б). Пока не известно, какие из этих компонентов цитоскелета эритроцита отвечают за деформацию. Все же можно связать определенную форму анемии с дефектом анкирина, белка цитоскелета эритроцитов, который приводит к кеглеобразному изменению формы самих эритроцитов (врожденный сфероцитоз). Эти сфероциты механически крайне нестабильны, в результате чего их время жизни сильно сокращено (<10 дней). Вследствие этого возникает анемия, так как повышенное новообразование эритроцитов не способно компенсировать их ускоренное разрушение. Поскольку элиминация состарившихся или имеющих дефектную мембрану эритроцитов осуществляется мононуклеарной фагоцитарной системой селезенки (MPS), после удаления селезенки длительность жизни сфероцитов возрастает до 80 дней, за счет чего анемия значительно уменьшается.

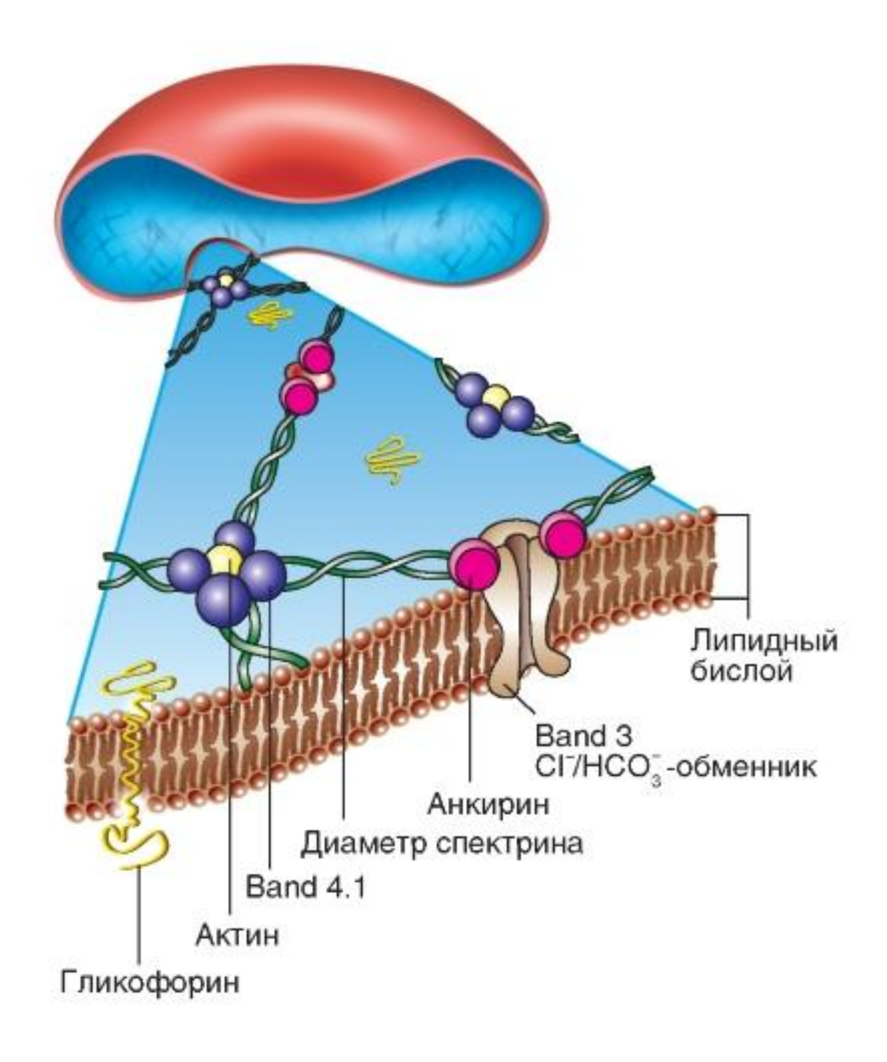
Рис. 3-3. Эритроциты.

А - обратимое изменение формы эритроцитов в области капилляров. Б - расположение важнейших составных частей подмембранного цитоскелета эритроцита. Нитеподобные димеры спектрина образуют сети, которые скрепляются друг с другом за счет анкирина и белка Band 4.1. Прикрепление Cl^-/HCO_3^--обменников (белков Band 3) на димерах спектрина осуществляется посредством молекул анкирина. Гликофорин - это белок мембраны, который пронизывает мембрану эритроцита по всей ее длине. Он связан внутри мембраны с белком Band 3 и белком Band 4.1. (Цифры в названиях белков относятся к нумерации электрофорезных полосок при разделении компонентов белков мембраны эритроцитов)

А


Поток эритроцитов
Плазма, окружающая эритроцит
Просвет капилляра, диаметр около 5 мкм
Клетки эндотелия

Б


Липидный бислой
Band 3
Cl^-/HCO_3^--обменник
Анкирин
Диаметр спектрина
Band 4.1
Актин
Гликофорин

Группы крови

На поверхности мембраны эритроцитов находятся гликолипиды, обладающие антигенными свойствами. Они называются антигенами, так как они побуждают иммунную систему чужого организма к образованию антител.Антигены групп крови узнаются антителами сыворотки, что приводит к агглютинации (склеиванию) эритроцитов с последующим их гемолизом. Антигены групп крови встречаются не только на мембранах эритроцитов, но и на мембранах других клеток организма (эндотелиальных клетках, эпителиальных клетках, тромбоцитах, лейкоцитах). Они являются в своем строении генетически зафиксированными и, таким образом, представляют часть иммунологической индивидуальности человека. Лишь однояйцевые близнецы обладают полностью идентичными образцами антигенов клеточной поверхности и, вследствие этого, одинаковыми группами крови. Поскольку группы крови обусловлены специфическими компонентами мембраны, которые вызывают у чужих организмов реакцию иммунной системы в виде образования антител, их необходимо учитывать при переливании крови и при любых условиях определять совместимость групп крови. В практике переливания крови особое значение имеют АВ0-система и Rhesus-система, поэтому они должны быть обсуждены подробнее.

АВ0-система. АВ0-система групп крови наследуется в соответствии с законом Менделя. Гены А и В кодируют группы крови А и В, которым соответствует специфический углеводный компонент на конце молекулы гликолипида. Таким образом, люди различаются между собой наличием на мембране эритроцитов антигенов А, В или обоих, АВ. У людей с группой крови 0 (группа крови Н) в молекуле гликолипида отсутствует углеводный компонент, определяющий группы крови А или В. Эта основная структура является антигенно «немой» и получила поэтому наглядное обозначение - группа крови «0», хотя, собственно, не имеется никакого «0-антигена».

В плазме крови людей содержатся антитела (агглютинины) к соответственно отсутствующему антигену, итак: анти-В (β-агглютинин) у лиц с группой крови А, анти-А (α-агглютинин) у людей с группой крови В, анти-А и анти-В (α-агглютинин и β-агглютинин) у лиц с группой крови 0, и у людей с группой крови АВ в плазме крови нет α-агглютинина и β-агглютинина (см. табл. 8-2). Антитела системы АВ0 относятся к иммуноглобулинам класса М (IgM).

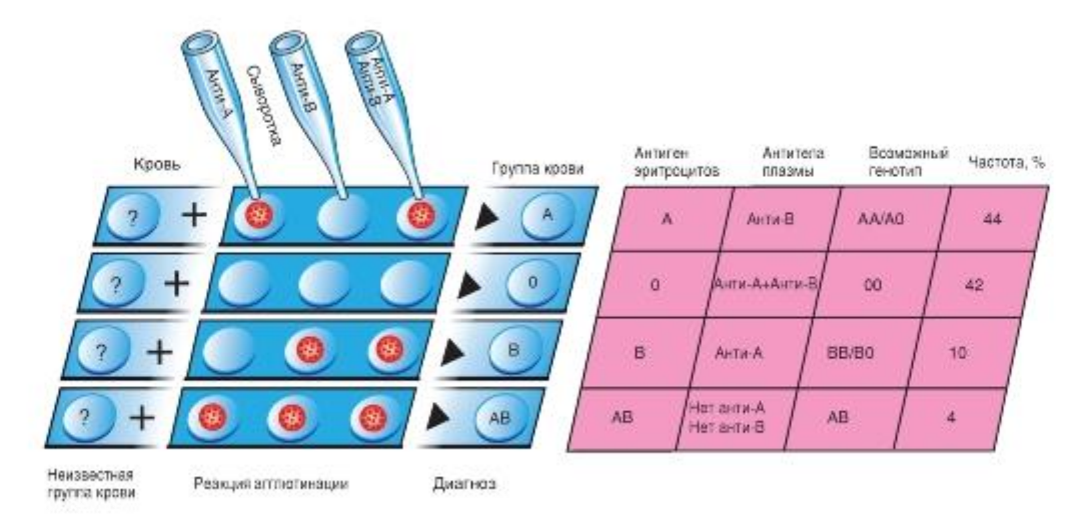
Rh-система. Добавление к сыворотке крови кролика, иммунизированного эритроцитами макаки-резус, эритроцитов человека приводит к агглютинации эритроцитов в пробах крови у 85% всех европейцев. Эта Rh - система групп крови состоит у человека из трех различных антигенов (агглютиногенов), которые обозначаются С, D и Е.

Антиген D имеет наиболее сильное антигенное действие, так что люди, эритроциты которых обладают антигеном D, называются резусположительными. У резус-отрицательных людей отсутствует антиген D на поверхности мембраны эритроцитов. В Европе Rh-положительные свойства обнаруживаются у 85% и Rh-отрицательные у 15% населения. В отличие от АВ0-системы нет врожденных антител против резус-антигенов, и они обычно не встречаются в плазме крови. Эти антитела возникают лишь тогда, когда кровь от донора, который является резус-положительным, переливается резус-отрицательному реципиенту. Иммунная система реципиента будет в таком случае сенсибилизирована против резусантигенов, это означает, что она формирует антитела против резус-антигенов.

Рис. 3-4. Группы крови человека в АВ0-системе.

Пробы крови, чьи группы крови неизвестны (1), смешиваются либо с анти-А, с анти-В или с анти-А плюс анти-В сыворотки. В зависимости от возникновения или отсутствия агглютинации (2) может быть определена группа крови (3). В таблице (4) приведены

соответствующие каждой группе крови антигены эритроцитов, присутствующие в плазме антитела, возможный генотип, равно как и средняя частота встречаемости групп крови у населения Средней Европы



Антиген эритроцитов	Антитела плазмы	Возможный генотип	Частота, %
A	Анти-В	AA/A0	44
0	Анти-А+Анти-В	00	42
B	Анти-А	BB/B0	10
AB	Нет анти-А Нет анти-В	AB	4

Система комплемента

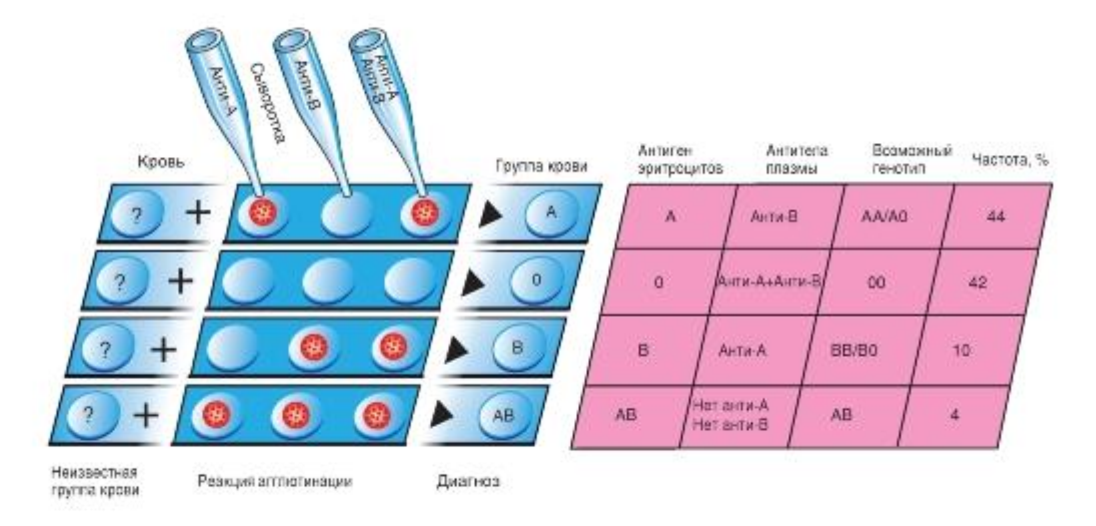
Иммунные процессы рассматриваются как проявления врожденного (естественного, неизменяющегося) иприобретенного (адаптивного, приспособительного) иммунитета.

Система врожденного иммунитета эволюционно сформировалась до приобретения способности к перегруппировке генов иммуноглобулинов и Т-клеточного рецептора, к узнаванию «своего», полноценной иммунной памяти. Врожденный иммунитет реализуется через клеточные (макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, киллерные и др.) и гуморальные (естественные антитела, комплемент, белки острой фазы, некоторые цитокины, ферменты, лизоцим и др.) факторы. Конкретно их действие проявляется в реакциях фагоцитоза, цитолиза, в том числе бактериолиза, нейтрализации, блокады и многих других. Факторы врожденного иммунитета, участвующие, преимущественно в узнавании чужеродных белков и углеводов инфекционной природы, предсуществуют или индуцируются быстро (минуты, часы) после инфекции. Они не изменяются в процессе жизни организма, контролируются генами зародышевой линии и передаются по наследству.

Система комплемента - это семья из около 20 протеаз, которые действуют комплементарно к специфическим антителам и вместе с ними убивают чужеродные клетки посредством лизирования (растворения клеток) (рис. 8-5). Белки системы комплемента образуют два связанных друг с другом ферментативных каскада, протекание их реакций сходно с другими протеазными системами, например такой, как система свертывания крови. Каскад реакций системы комплемента начинается с того, что расщепляется первый компонент, в результате чего возникают протеазы, расщепляющие следующий С-компонент.

Рис. 8-4. Группы крови человека в АВ0-системе.

Пробы крови, чьи группы крови неизвестны (1), смешиваются либо с анти-А, с анти-В или с анти-А плюс анти-В сыворотки. В зависимости от возникновения или отсутствия агглютинации (2) может быть определена группа крови (3). В таблице (4) приведены соответствующие каждой группе крови антигены эритроцитов, присутствующие в плазме антитела, возможный генотип, равно как и средняя частота встречаемости групп крови у населения Средней Европы



Система комплемента

Иммунные процессы рассматриваются как проявления врожденного (естественного, неизменяющегося) иприобретенного (адаптивного, приспособительного) иммунитета.

Система врожденного иммунитета эволюционно сформировалась до приобретения способности к перегруппировке генов иммуноглобулинов и Т-клеточного рецептора, к узнаванию «своего», полноценной иммунной памяти. Врожденный иммунитет реализуется через клеточные (макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, киллерные и др.) и гуморальные (естественные антитела, комплемент, белки острой фазы, некоторые цитокины, ферменты, лизоцим и др.) факторы. Конкретно их действие проявляется в реакциях фагоцитоза, цитолиза, в том числе бактериолиза, нейтрализации, блокады и многих других. Факторы врожденного иммунитета, участвующие, преимущественно в узнавании чужеродных белков и углеводов инфекционной природы, предсуществуют или индуцируются быстро (минуты, часы) после инфекции. Они не изменяются в процессе жизни организма, контролируются генами зародышевой линии и передаются по наследству.

Система комплемента - это семья из около 20 протеаз, которые действуют комплементарно к специфическим антителам и вместе с ними убивают чужеродные клетки посредством лизирования (растворения клеток) (рис. 8-5). Белки системы комплемента образуют два связанных друг с другом ферментативных каскада, протекание их реакций сходно с другими протеазными системами, например такой, как система свертывания крови. Каскад реакций системы комплемента начинается с того, что расщепляется первый компонент, в результате чего возникают протеазы, расщепляющие следующий С-компонент.

В дальнейшем образуется атакующий мембрану комплекс, который состоит из компонентов С5-С9 и с чьей помощью нарушается целостность мембраны бактерий, что приводит к их гибели.

Система комплемента может быть запущена посредством иммуноглобулинов (IgG, IgM): в этом случае говорят о классическом пути активации. При альтернативном пути активации «сигнал старта» обеспечивается полисахаридами мембраны, которые характерны для определенных микроорганизмов, а также посредством С-реактивного белка, который опсонирует поверхность мембраны для системы комплемента. Некоторые промежуточные продукты расщепления, которые возникают при активировании системы комплемента, выполняют и другие биологические функции при защите от инфекции.

Продукт C3b объединяет оба пути реакции. C3b расщепляет C5 на C5a и C5b. Компоненты С5Ь-8 полимеризируются с С9 и образуют трубкообразный мембранно-

атакующий комплекс, который проходит сквозь мембрану клетки-мишени и приводит к проникновению внутрь клетки Ca^{2+} (при высоких внутриклеточных концентрациях цитотоксичен!), а также Na^{+} и H_2O. Активация каскада реакций системыкомплемента включает гораздо больше этапов, чем приводится на схеме. В частности отсутствуют различные тормозные факторы, которые в случае системы свертывания и фибринолитической системы помогают контролировать избыточную реакцию.

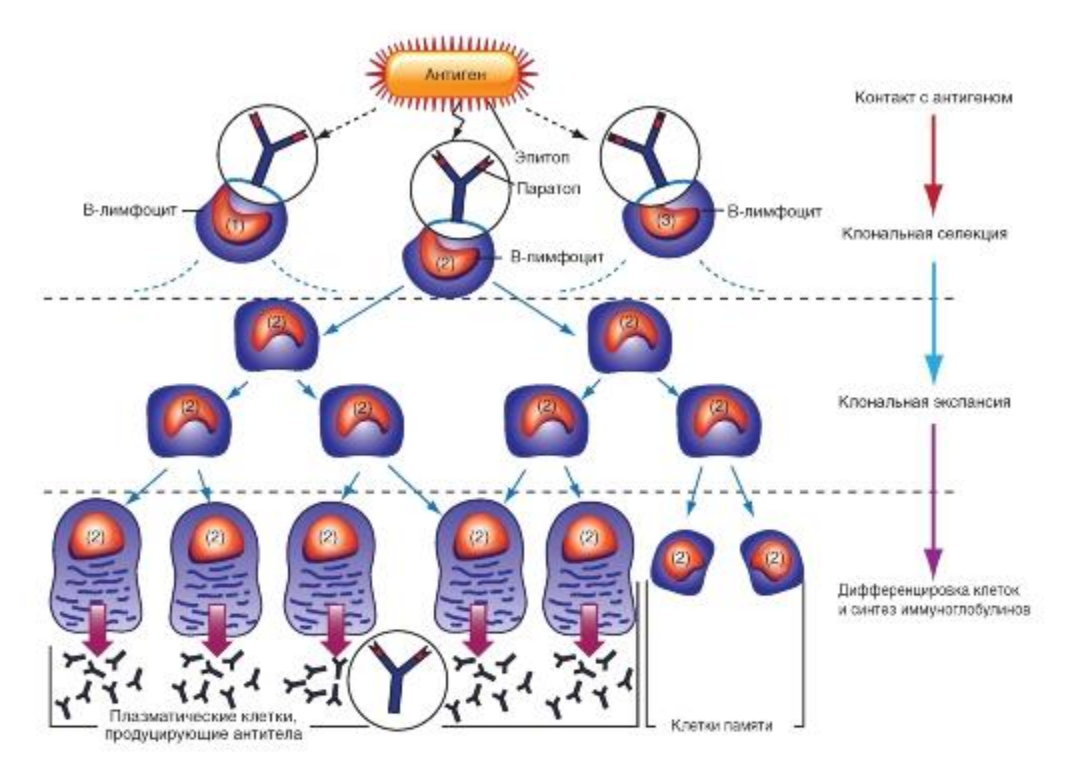
Система приобретенного иммунитета сформировалась эволюционно в наиболее совершенной форме у позвоночных в результате уникального процесса перегруппировки генов иммуноглобулинов (антител) и Т-клеточного рецептора. Из первоначального небольшого набора генов зародышевой линии, передаваемых по наследству, в процессе соматической перегруппировки генных сегментов V, D, J и C, ответственных за синтез молекул антител или Т-клеточных рецепторов, создается огромное разнообразие распознающих элементов, перекрывающих все существующие в природе антигены. После рождения иммунная система человека потенциально способна к узнаванию любого антигена и способна различать антигены, отличающиеся по одной или нескольким аминокислотным остаткам.

В абсолютном большинстве случаев для «узнавания» антигена В-клетками и для их превращения в плазматические клетки, выделяющие антитела, необходимы еще антиген-презентирующие клетки и Т-хелпера. Только очень большие антигены с многими повторяющимися структурами оказываются в состоянии напрямую стимулировать В-клетки (рис. 8-7). На основании большого многообразия возможных антигенов необходимо предположить, что имеются многие миллиарды различных клонов В-клеток.

Наряду с плазматическими клетками при контакте с антигеном возникают В-клетки памяти, которые после контакта с антигеном не выделяют иммуноглобулины, а сохраняют информацию о структуре антигена. При последующем контакте с антигеном они под влиянием Т-хелперов и Т-клеток памяти, могут незамедлительно продуцировать большие количества антител. Эта «функция памяти» иммунной системы не столько связана со специфическими клетками памяти, сколько является результатом постоянного и повторяющегося контакта малейших количеств антигена с субпопуляцией В- и Т-клеток, которая держит антиген в «поле зрения», чтобы не забыть его.

Рис. 8-7. Клональная селекция и дифференцировка В-лимфоцитов.

Изображены три различных типа В-лимфоцитов, характеризующиеся, в зависимости от обстоятельств, наличием специфического IgG-рецептора (паратопа) (клеточные клоны 1,2,3). Только клеточный клон 2 обладает рецептором, подходящим к антигенному эпитопу. Это специфическое распознавание характерных признаков ведет к клональной селекции с последующим размножением клеточного клона 2 (клональная экспансия). Последующая дифференцировка развивающегося клона способствует образованию плазматических клеток, продуцирующих антитела, и В-клеток памяти. Плазматические клетки выделяют иммуноглобулины с паратопом, идентичным рецепторам В-клетки (см. увеличенное изображение иммуноглобулинов). В-клетки памяти сохраняют информацию о происшедшем контакте антиген-антитело, так что при повторной встрече с этим антигеном происходит более быстрое и усиленное образование антител



Структура иммуноглобулинов

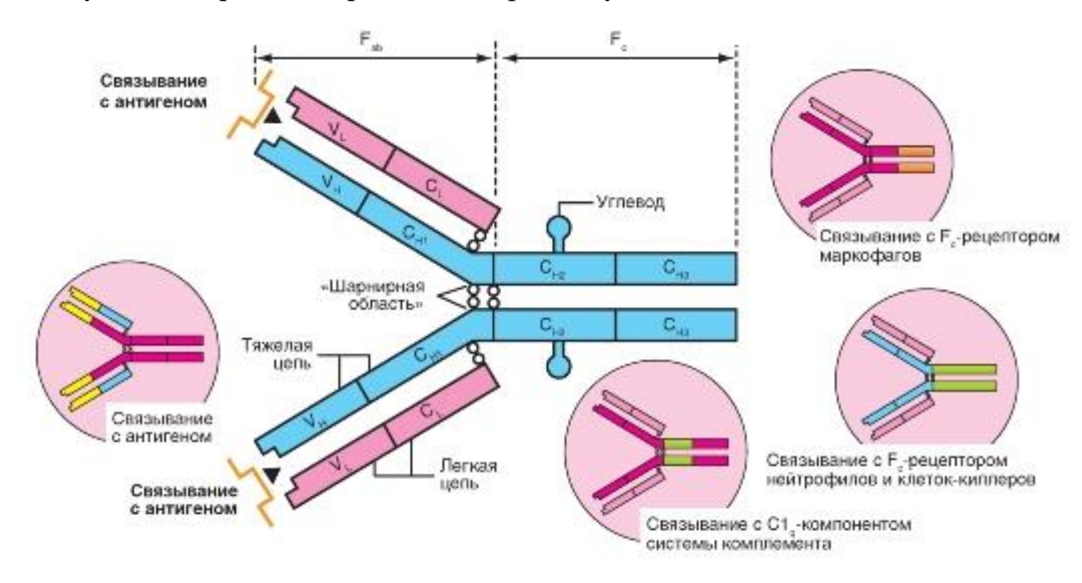
Плазматические клетки обеспечивают гуморальную защиту, которая состоит из иммуноглобулинов (Ig). Иммуноглобулины можно разделить на классы IgG, IgM, IgE, и IgD (см. табл. 8-2). Каждый мономер иммуноглобулина имеет одинаковую основную конфигурацию: он состоит из двух идентичных легких *(light)* L-цепочек и двух идентичных тяжелых *(heavy)* Н-цепочек (рис. 8-8).

Трехмерная форма Ig-молекулы сравнима с буквой Y, при этом обе короткие руки, называемые Fab,представляют собой антигенсвязывающие *(antigen binding)* участки молекул. Те части Н- и L-цепочек, которые образуют дистальную часть молекул Fab-отрезка (V-область), вариабельны *(variable)* по аминокислотной последовательности. Каждое специфическое антитело, которое направлено против определенного антигенного эпитопа, имеет различные V-участки в Н- и L-цепочках, тогда как остаток внутри соответствующего Ig-класса идентичен и определяет принадлежность к Ig-классу. Fc-область, которая после связывания Fab-домена на антигене выходит на внешнюю поверхность, ответственна за связывание с соответсвующими неспецифическими клетками защиты, которые движутся по ткани и несут на своей поверхности Fc-рецептор, как, например, нейтрофильные гранулоциты, естественные клетки-убийцы (NK-клетки) и макрофаги. Вслед за этим чужеродные клетки повреждаются оксидантами (O_2-, $OH^{\cdot}$), NO и перфорином, их обломки фагоцитируются и «перевариваются» лизосомальными ферментами. Кроме того, через Fc-отрезок Ig запускается классический путь активации системы комплемента.

Рис. 8-8. Основная структура иммуноглобулина G и функциональная роль различных участков их молекулы.

Легкие цепочки (V_L + C_L) и тяжелые цепочки (V_H + $C_{H1,2,3}$) связаны между собой через нековалентные связи, а также дисульфитные мостики. После протеолитического расщепления папаином молекула распадается на антигенсвязывающий фрагмент *(antigen binding fragment,* F_{ab}) и на фрагмент, который легко кристаллизуется (F_c). (Это протеолитическое расщепление IgG-молекулы папаином служит лишь для структурного исследования; оно не имеет места *in vivo).* Между F_{ab}- и F_c-частями находится участок,

который особенно хорошо подвижен (шарнирный участок, *«hinge region»),* так что F_{ab}-части Y-подобной молекулы более или менее сильно раскрываются и за счет этого могут приспосабливаться к различным пространственным расстояниям антигенного эпитопа. В различных участках аминокислот H-цепочки и L-цепочки наблюдаются характерные пространственные структуры; они обозначаются как домены. В изображенной IgG-молекуле имеется в общей сложности 12 доменов (V_L и C_L, а также V_H и $C_{H1,2,3}$). Способность к связыванию молекул определяется доменами, которые на соответствующих отрезках окрашены по-разному



Взаимодействие антигена с антигенпрезентирующей клеткой

Антигены - чужеродные вещества, вызывающие иммунный ответ - состоят из фрагментов, направленных наружу (внешний эпитоп) и внутрь (внутренний эпитоп). Антиген (АГ) взаимодействует с антиген-презентирующей клеткой (АПК) в тканях. Происходит захват АГ, внутри АПК образуется фаголизосома, в которой идет процессинг (переработка АГ). Если АПК не справляется с поглощенным антигеном, она мигрирует во вторичные органы иммунной системы, где происходит презентация АГ на поверхности мембраны, содержащей антигенную детерминанту и молекулы МНС *(major histocompatibiliy complex)* класса II. Затем АПК, несущие антигенную детерминанту на поверхности мембраны, взаимодействуют с Th0-лимфоцитами («наивные» недифференцированные Т-лимфоциты-хелперы), которые содержат молекулы CD-4 или Т-клеточный рецептор (TCR). Далее происходит определение путей иммунного ответа: клеточный или гуморальный. В зависимости от этого Th0-лимфоциты будут дифференцироваться в Th1 (Т-хелперы 1) и Th2 (Т-хелперы 2) соответственно. Если образуются Th1-лимфоциты, активизируется клеточный ответ, направленный на уничтожение вирусных агентов, опухолевых клеток, паразитов. Th1-клетки продуцируют интерлейкин-2 (IL-2) - цитокин, выполняющий функцию фактора роста, в результате происходит размножение

Т-эффекторов, которые могут быть двух видов: ТЦТ (цитотоксические лимфоциты) и ТГЗТ (лимфоциты гиперчувствительности замедленного типа). Также Th1-клетки продуцируютинтерферон γ - эффекторный цитокин, обладающий прямой противовирусной и противоопухолевой активностью. На увеличенном изображении показано, в качестве примера, взаимодействие между $CD4^{+}$-клеткой и комплексом МНС с антигеном.

Если образуются Th2-лимфоциты, активизируется гуморальный ответ, направленный против растворимых и клеточных антигенов. Th-лимфо- циты, которые

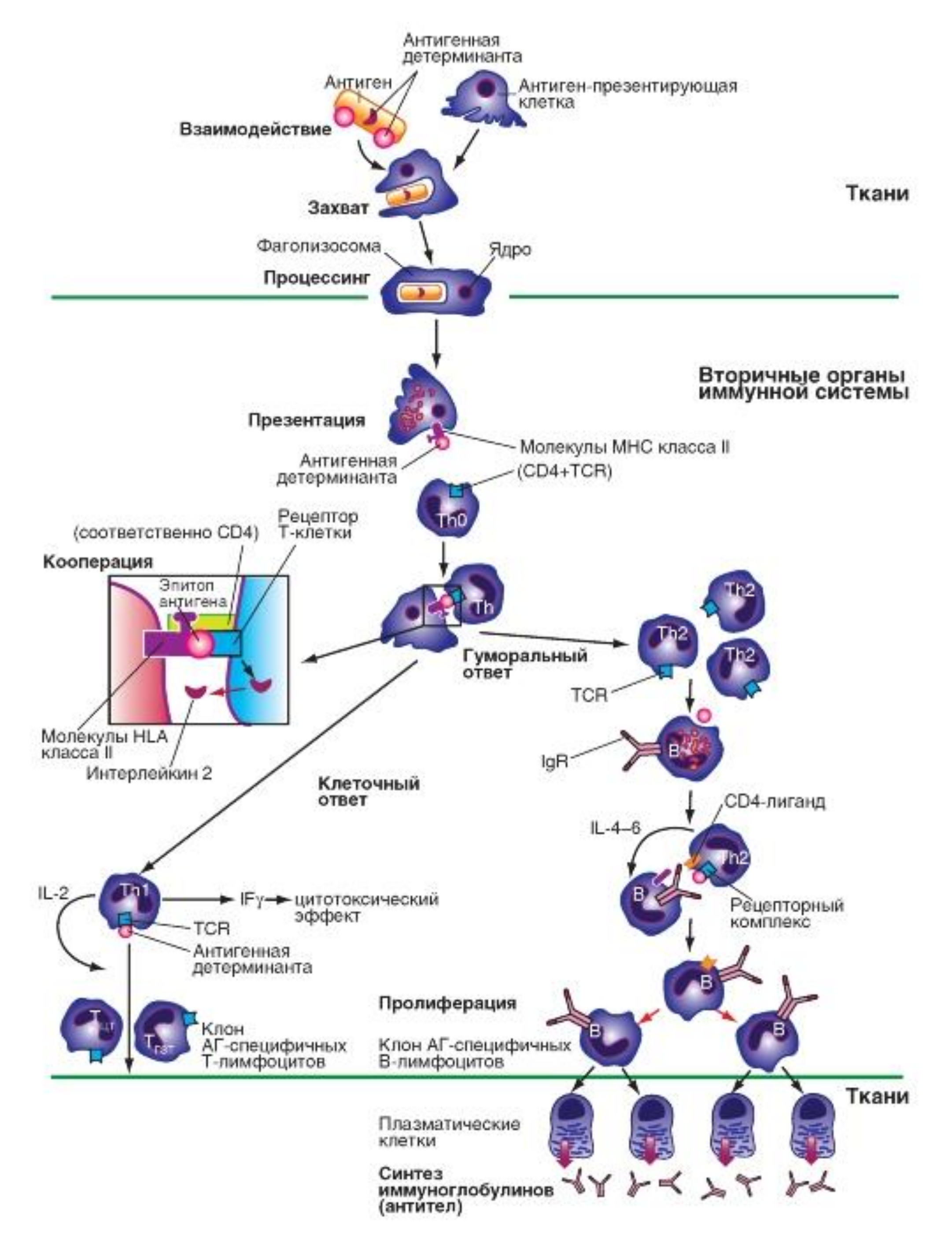
преобразуются в Th2-лимфоциты, взаимодействуют с рецепторами В-лимфоцитов, которые являются встроенными в мембрану иммуноглобулинами (IgM-мономер, IgD). В результате взаимодействия происходит передача антигенной детерминанты от Th2 к В-клетке и продукция Th2 клетками ростовых факторов IL-4,5,6. Под действием этих факторов антиген-специфические В-лимфоциты начинают размножаться и дифференцироваться в плазматические клетки, которые продуцируют Ig (антитела). Антитела связываются с растворимыми антигенами, образуют иммунные комплексы, элиминируемые в последствии из организма. Второй вариант эффекторной фазы гуморального иммунного ответа может быть направлен на вирусинфицированные или опухолевые клетки. В этом случае АТ связывается с антигеном на поверхности клетки; происходит активация комплемента и нарушение целостности цитоплазматической мембраны.

Рис. 8-9. Стимуляция Т- и В-лимфоцитов антиген-презентирующими клетками (АПК).

В тканях АПК захватывает АГ, лизирует и презентирует его в виде антигенной детерминанты на поверхность клетки вместе с молекулами HLA класса II. Процессинг - расщепление АГ в фаголизосоме. Вторичные органы иммунной системы. Презентация - взаимодействие АПК с Th0, который распознает АГ и дифференцируется на Th1 и Th2.

Thl-лимфоциты запускают клеточный ответ и за счет размножения Т-эффекторов двух видов: ТЦТ и ТГЗТ. Th2-лимфоциты активизируют гуморальный ответ, взаимодействуя с рецепторами, встроенными в мембрану В-лимфоцитов (IgM-мономер, IgD).

Th0 - «наивные» недифференцированные Т-лимфоциты, Thl-лимфоциты - Т-хелперы 1, Th2-лимфоциты - Т-хелперы 2



Иммуноглобулины

Иммуноглобулины - это белки, которые синтезируются под влиянием антигена и специфически с ним реагируют. Иммуноглобулины состоят из полипептидных цепей. В молекуле иммуноглобулина различают 4 структуры:

1. Первичная - это последовательность определенных аминокислот. Она строится из нуклеотидных триплетов, генетически детерминируется и определяет основные последующие структурные особенности.

2. Вторичная определяется конформацией полипептидных цепей.

3. Третичная определяет характер расположения отдельных участков цепи, создающих пространственную картину.

4. Четвертичная характерна для иммуноглобулинов. Из четырех полипептидных цепей возникает биологически активный комплекс. Цепи попарно имеют одинаковую структуру. Иммуноглобулины М - это наиболее «ранние»

из всех классов Ig, включающие 2 субкласса: IgM1 (65%) и IgM2 (35%). IgM активируют систему комплемента.

Иммуноглобулины Е - это мономеры, содержание которых в сыворотке крови ничтожно мало -

0,00005-0,0003 г/л или 0,002% от общего количества Ig. IgE связывается со специфическими рецепторами на поверхности тучных клеток и базофилов с высвобождением из этих клеток медиаторов аллергии.

Иммуноглобулины А - это секреторные ИГ, включающие 2 субкласса: IgA1 (90%) и IgA2 (10%). IgAсекретируется в различные жидкости организма, обеспечивая секреторный иммунитет.

Иммуноглобулины D - это мономеры; их содержание в крови составляет 0,03-0,04 г/л или 1% от общего количества Ig. IgD функционирует в основном в качестве мембранных рецепторов для антигена.

Иммуноглобулины G - это мономеры, включающие 4 субкласса (IgG1 - 77%; IgG2 - 11%; IgG3 - 9%; IgG4 - 3%), которые отличаются друг от друга по аминокислотному составу и антигенным свойствам. IgG проявляет разнообразные виды активности, в том числе способность проникать через плаценту.

Рис. 8-10. Иммуноглобулины человека (табл. 8-2)

Таблица 8-2. Иммуноглобулины человека

Ig-класс	Молекулярная масса (Dalton)	Нормальные значения (г/л сыворотки)	Процент иммуно-глобулинов	Период полураспада (дни)	Функции
IgG	150 000 (мономер)	8–16	80	20	проникновение через плаценту (пассивная иммунизация новорожденных); маркирование чужеродных клеток; активация системы комплемента (классический путь) — связывание с Fc-рецепторами макрофагов, гранулоцитов, NK-клеток
IgM	900 000 (пентамер)	0,5–2	6	5	активация системы комплемента (классический путь); связывание с Fc-рецепторами макрофагов; рецепторы поверхности зрелых В-клеток (как мономер); агглютинация чужеродных клеток и вирусов
IgA	300 000 (димер)	1,4–4	13	6	секреторный иммуноглобулин (слезная жидкость, молоко, секрет клеток дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и гениталий)
IgE	190 000 (мономер)	0,02–0,5	0,002	2	активация тучных клеток, а также базофильных и эозинофильных гранулоцитов; участие в аллергических реакциях защитные функции при паразитарных инвазиях
IgD	150 000 (мономер)	0–0,4	0,1	3	рецепторы поверхности зрелых В-клеток; активация В-клеток за счет антигенов

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз

Тромбоциты не активируются неповрежденным эндотелием (рис. 8-11 А). Это можно объяснить особыми свойствами гликокаликса мембраны клеток эндотелия, для которого у тромбоцитов нет рецепторов. Кроме того, эндотелиальные клетки отдают в просветы сосудов факторы, противодействующие активации тромбоцитов. Прямое тормозящее воздействие на активацию тромбоцитов оказывает простациклин = простагландин I_2, эйкозаноид, который образуется и выделяется клетками эндотелия, а также монооксид азота (NO). Третий продукт клеток эндотелия, который косвенно тормозит агрегацию тромбоцитов, гепарин.Гепарин тормозит образование и активность тромбина (через антитромбин III) и индуцированную тромбином активацию тромбоцитов.

Тромбоциты появляются в результате отшнуровки от мегакариоцитов в костном мозге, при этом каждая из этих самых больших клеток костного мозга порождает около 500 тромбоцитов (кровяных пластинок). Нормальное количество тромбоцитов составляет 170 000-400 000/мкл крови; при снижении уровня числа тромбоцитов до 50 000/мкл (тромбоцитопения) начальная стадия остановки кровотечения нарушается.

При повреждении сосудов открываются лежащие под эндотелием волокна коллагена, к которым тотчас же прикрепляются тромбоциты. Прикрепление (адгезия, рис. 8-11 Б) осуществляется с помощью белка, образуемого клетками эндотелия и мегакариоцитами (фактор фон Виллебранда, vWF), который вместе с фибронектином и ламинином образует молекулярные мосты между волокнами коллагена и специфическим комплексом рецепторов (GPIb-IX-V) на мембране тромбоцитов. При дефекте этого гликопротеинового комплекса (GP) прикрепление тромбоцитов к коллагену становится невозможным. Непосредственно после адгезии происходит активация тромбоцитов (рис. 8-11 В). Этот процесс активации состоит в основном из трех этапов: секреции различных веществ, изменения формы тромбоцитов и агрегации кровяных пластинок. Первым этапом является секреция агонистов (ADP, тромбоксан A_2, серотонин), вследствие чего происходит активация тромбоцитов. Эти тромбоциты становятся клейкими и образуют агрегат, «тромбоцитарная пробка» (белый тромб). Изменения формы тромбоцитов являются морфологическим эквивалентом их активации.

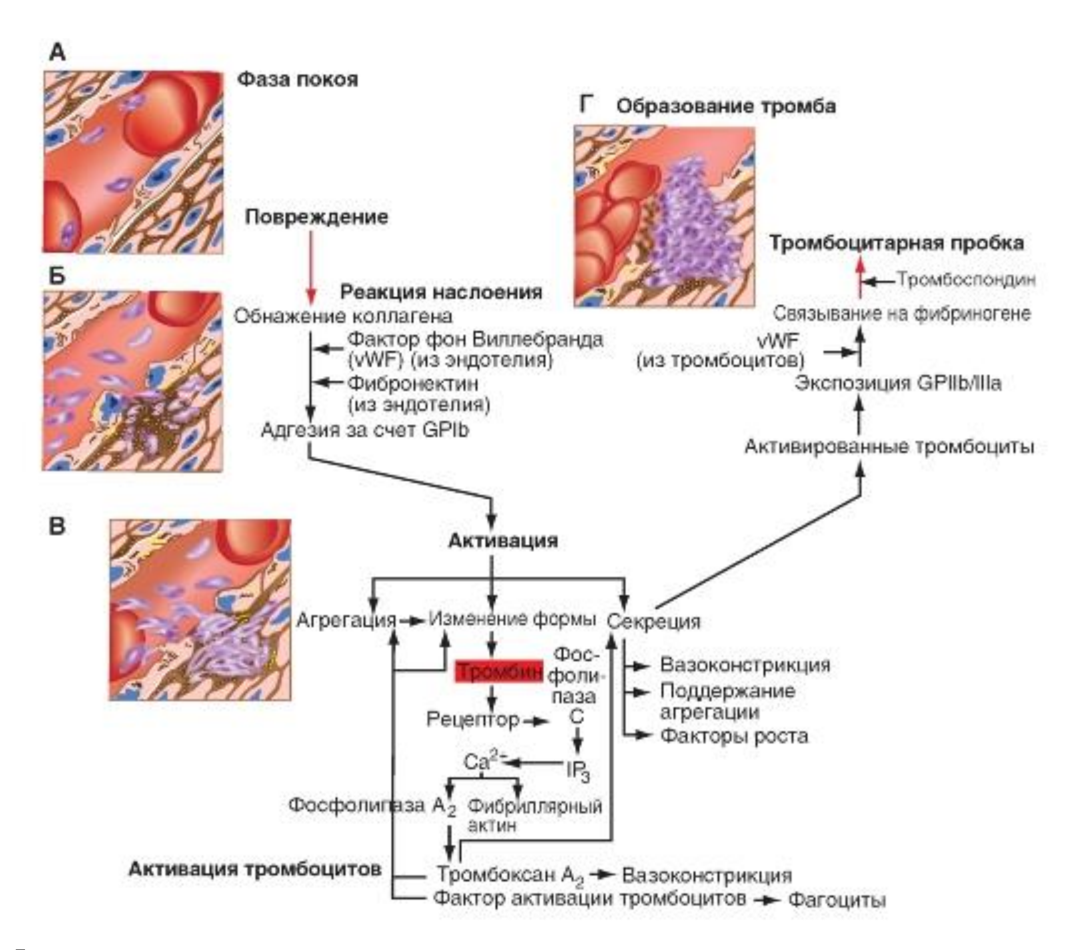
Главными отличительными признаками агрегации являются: а) реорганизация мембраны тромбоцитов и б)сокращение актин-миозиновых компонентов тромбоцитарного цитоскелета. Реорганизация плазматической мембраны приводит к экспозиции рецепторного комплекса, гликопротеина (GP) IIb/IIIa, на мембране тромбоцита. Фибриноген плазмы, равно как и «клеящие вещества» фибриноген и тромбоспондин, выделяемые активированными тромбоцитами, связываются с GP IIb/IIIa и вызывают агрегацию тромбоцитов (рис. 8-11 Г). Прежде чем тромбоциты начнут склеиваться друг с другом, они сначала должны быть привлечены к поврежденному месту в достаточном количестве. Те тромбоциты, которые активированы прикреплением к субэндотелиальному коллагену, выделяют вещества, за счет которых тромбоциты, плавающие в крови, «призываются на помощь». Все активированные тромбоциты склеиваются вместе и образуют за короткое время (<1 мин) белый тромб.

С агрегацией и контракцией завершается первичный гемостаз, т.е. образование белого тромбоцитарного агрегата. При нормальных условиях этот процесс длится 2-4 мин (время остановки кровотечения).

Рис. 8-11. Активация тромбоцитов.

Морфологические изменения. А - фаза покоя тромбоцитов - неповрежденные капилляры. Б - реакция наслоения тромбоцитов на коллаген после повреждения сосуда (адгезия на коллагене посредством тромбоцитарного гликопротеина GPIb и эндотелиального vWF). В - активация тромбоцитов: после наслоения на поврежденный эндотелий происходит активация фосфолипазы С (PLC), высвобождение инозитолтрифосфата (IP_3) с последующим Ca^{2+}-опосредованным превращением

глобулярного актина в фибриллярный. Г - образование тромба: после экспозиции гликопротеина IIb/IIIa из активированных тромбоцитов с помощью фибриногена образуется тромбоцитарный агрегат (белый тромб)



Факторы свертывания крови

Факторы, принимающие участие в каскадах свертывания крови, обозначаются по договоренности римскими цифрами, при этом активное состояние соответствующего компонента маркируется через «а». Ранее часто использовались собственные имена, которые вместе с цифровой номенклатурой приведены в таблице. Как и в системе комплемента, работа системы свертывания – это каскад реакций активации ферментов, центральное место в котором занимает фактор X. В активной форме фактор X образует совместно с фактором Va, фосфолипидами и Ca^{2+} ферментативный комплекс прототромбиназу, которая переводит неактивный протортромбин в активный тромбин. Ca^{2+} обеспечивает при этом фиксацию протромбиназного комплекса на отрицательно заряженных фосфолипидах клеточной мембраны, за счет чего его активность многократно возрастает.

Рис. 3-12. Факторы свертывания крови (табл. 3-3)

Таблица 3-3. Факторы свертывания крови

Номер фактора	Название
I	Фибриноген
Ia	Фибрин
II	Протромбин
IIa	Тромбин
III	Тканевой тромбопластин
IV	Ионизированный Ca^{2+}
V	Акцелерационный глобулин
VII	Проконвертин
VIII	Антигемофильный глобулин A
IX	Антигемофильный глобулин B (фактор Кристмаса)
X	Фактор Стюарта–Провера
XI	Предшественник тромбопластина плазмы (PTA)
XII	Фактор Хагемана
XIII	Фибринстабилизирующий фактор (FSF)
–	Прекалликреин (PKK; фактор Флетчера)
–	Высокомолекулярный кининоген (HMK; фактор Фитцджеральда)

Коагуляционный гемостаз

Фаза активации. Активация фактора X может происходить посредством факторов, входящих в состав внешней и внутренней систем свертывания. Фактор Xa является конечным итогом систем свертывания. Внешний путь активации запускается тканевым тромбопластином из поврежденной ткани. Фактор тканевой тромбопластин активирует фактор VII, который как фактор IXa образует с Ca^{2+} и фосфолипидами комплекс, активирующий фактор активации X. Внутренний путь свертывания запускается взаимодействием фактора XII с отрицательно заряженной поверхностью сосуда в присутствии высокомолекулярного кининогена и калликреина. В последствии активируются факторы XI и IX. Фактор IXa образует вместе с фосфолипидами, Ca^{2+} и фактором VIIIa комплекс, который активирует фактор X в фактор Xa, вследствие чего наконец возникает тромбин. Эта сериновая протеаза регулирует не только активацию тромбоцитов, но действует через протеазоактивированные рецепторы как эффективный митоген клеток эндотелия и клеток гладкой мускулатуры.

О том, насколько насколько важен комплекс из факторов VIIIa и IXa для работы внутренней системы свертывания, можно судить по симптомам, которые появляются при отсутствии одного из этих факторов. При классической гемофилии A, наиболее частом врожденном нарушении процессов свертывания крови, недостает фактора VIII, при гемофилии B - фактора IX. Симптомы при обеих формах гемофилии одинаковы, однако гемофилия A встречается в 5 раз чаще, чем гемофилия B. Пациенты страдают обильными кровоизлияниями (гематомами) прежде всего в области конечностей и головы, долго длящимися кровотечениями после повреждений, кровотечениями в суставах (гемартрозами), особенно локтевых и коленных суставов, которые приводят со временем к неподвижности сустава. Долговременное лечение гемофилии возможно либо полученным из плазмы, либо рекомбинантным фактором VIII.

Фаза коагуляции. Фаза активации заканчивается с образованием ферментативно активного тромбина. В последующей коагуляционной фазе тромбин отщепляет от

фибриногена низкомолекулярные пептиды (фибринопептиды). Так образуются мономеры фибрина, которые через нековалентные связи (например, водородные мостики) складываются (коагулируют) в полимеры фибрина. Возникший сгусток все же недостаточно стабилен. Лишь в результате воздействия фактора XIII, который активируется тромбином, происходит образование ковалентных связей между γ-карбоксилгруппами остатков глютамина одного мономера фибрина и ε-аминогруппами остаков лизина другого мономера фибрина.

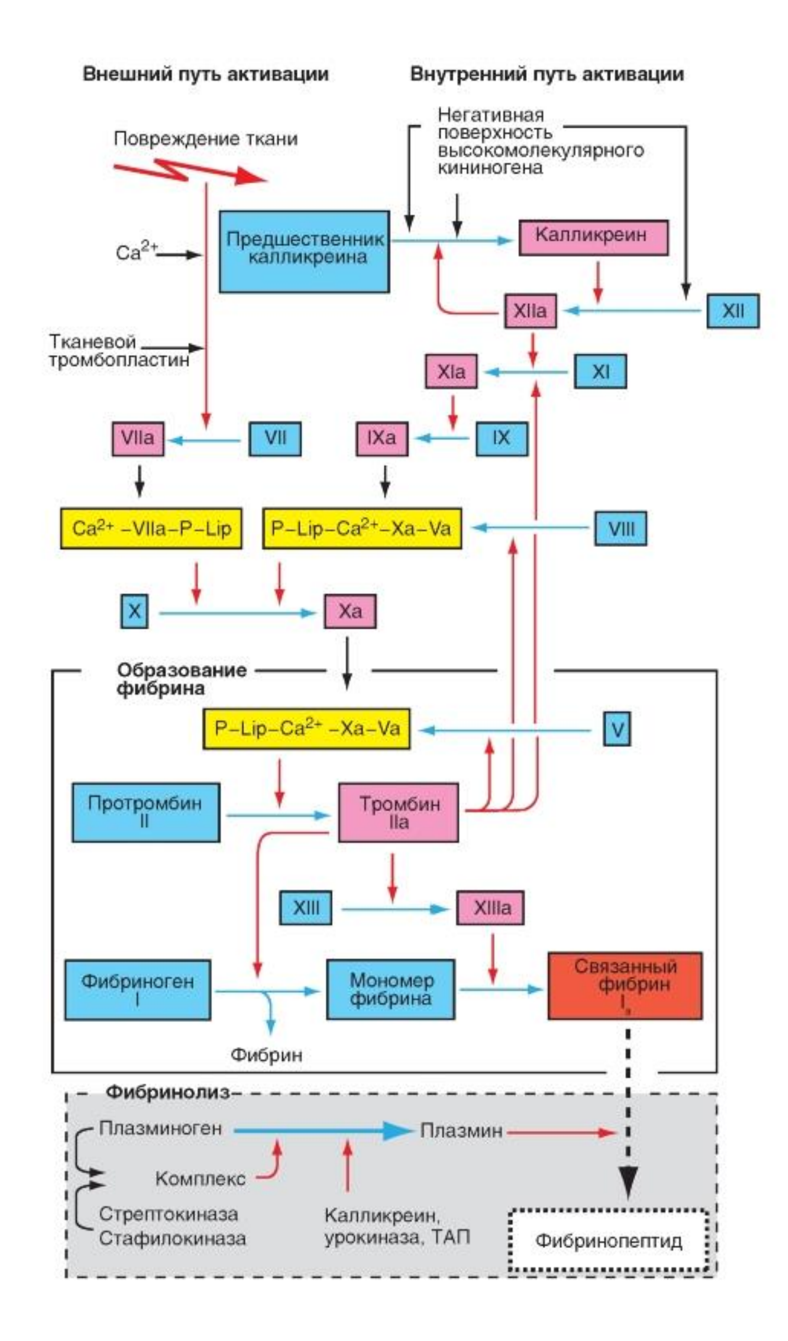
Фаза ретракции. Нити фибрина укладываются над тромбоцитарным агрегатом и связываются через мембранный рецептор гликопротеин IIb/IIIa с тромбоцитами. При адгезии фибрина на тромбоцитах и окружающей ткани принимает участие также еще «заякоривающий белок» фибронектин (см. рис. 3-11). Возникающий при вторичном гемостазе тромбин способствует не только агрегации тромбоцитов, но и активации их сократительной актин-миозиновой системы. Под тягой сокращающихся тромбоцитов на сети фибриновых нитей тромб сжимается и становится значительно меньше своего изначального объема(ретракция). Таким образом происходит дальнейшее укрепление тромба и механическое закрытие раны изнутри.

Рис. 3-13. Свертывание крови и фибринолиз.

Внешний путь активации: повреждение ткани является причиной контакта крови с составными частями разрушенных клеток, в которых находится тканевой тромбопластин. Этот липидно-белковый комплекс активирует фактор VII, который образует комплекс с Ca^{2+} и фосфолипидами (P-Lip), который активирует фактор X. *Внутренний путь активации:* Реакция запускается активацией фактора XII (фактор Хагемана) на отрицательно заряженной поверхности. При активации задействованы также другие белки, например высокомолекулярный кининоген и калликреин. Следом активируются факторы IX и XI. Фактор IXa образует вместе с фосфолипидами (P-Lip), Ca^{2+} и активированным фактором VIII ферментативный комплекс, который активирует фактор X. Возникающий после этого комплекс (P-Lip, Ca^{2+}, Xa, Va) обозначается как протромбин активатор или протромбиназа; он запускает образование фибрина.

Синим залиты неактивные (покоящиеся) профакторы; розовым - активированные факторы с ферментативной активностью; желтым - процессы активации совместно действующих комплексов. Красные стрелки указывают на ферментативно активируемые процессы. В нижней (залитой серым цветом) части рисунка нарисованы факторы, переводящие при фибринолизе плазминоген в плазмин. Плазмин является протеазой, которая снова может растворить связанный фибрин, возникающий как конечный продукт свертывания. Стрепто- и стафилокиназы являются бактериальными активаторами плазминогена, которые не встречаются в физиологических условиях, однако могут быть применены для растворения тромба терапевтически.

ТАП - тканевый активатор плазминогена



Глава 4. Физиология почек

4.1 Структура мочевой системы

В организме человека имеются две почки (рис. 9-1 А). Они расположены по обеим сторонам позвоночного столба на уровне XI грудного и III поясничного позвонков. Правая почка расположена несколько ниже левой почки, поскольку сверху она граничит с печенью. Почки имеют бобовидную форму. Размеры одной почки составляют примерно 10-12 см в длину, 5-6 см в ширину и 3 см в толщину. Масса почки взрослого человека составляет примерно 120-300 г.

Кровоснабжение почек осуществляется почечными артериями, которые отходят непосредственно от аорты. Из чревного сплетения в почки проникают нервы, которые осуществляют нервную регуляцию функции почек, а также обеспечивают чувствительность почечной капсулы.

Почка состоит из прочной капсулы, паренхимы (ткани почки) и системы накопления и выведения мочи (рис. 9-1 Б). Капсула почки представляет собой плотный чехол из соединительной ткани, покрывающий почку снаружи. Паренхима почки представлена внешним слоем коркового вещества и внутренним слоем мозгового вещества, составляющим внутреннюю часть органа. Система накопления мочи представлена почечными чашечками, которые впадают в почечную лоханку. Почечная лоханка переходит непосредственно в мочеточник. Правый и левый мочеточники впадают в мочевой пузырь.

Морфофункциональной единицей почки является нефрон - специфическая структура, выполняющая функцию мочеобразования. В каждой почке насчитывается более 1 млн нефронов (рис. 9-1 В). Каждый нефрон состоит из нескольких частей: клубочка, капсулы Шумлянского- Боумена и системы последовательных канальцев.

Клубочек представляет собой скопление капилляров по которым протекает кровь. Петли капилляров, составляющих клубочек, погружены в полость капсулы Шумлянского-Боумена. Капсула имеет двойные стенки, между которыми имеется полость. Полость капсулы переходит непосредственно в полость канальцев.

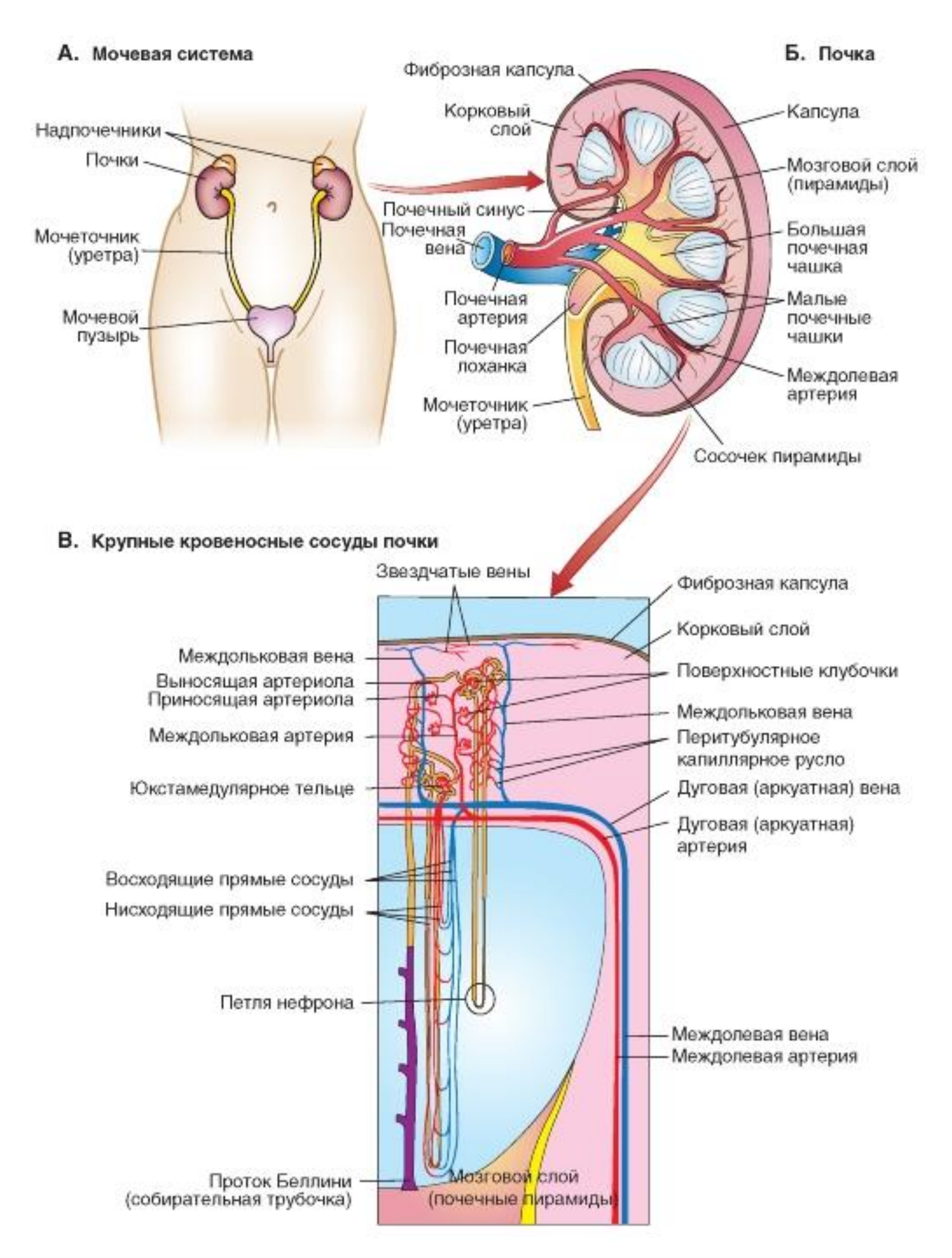
Большая часть нефронов расположена *в корковом веществе почки.* Только 15% от всех нефронов расположены на границе между корковым и мозговым веществом почки. Таким образом корковое вещество почек состоит из нефронов, кровеносных сосудов и соединительной ткани. Канальцы нефронов образуют петлю, которая проникает из коркового вещества в мозговое. Также в мозговом веществе расположены выводящие канальцы, по которым моча, образовавшаяся в нефроне, выводится в почечные чашечки. Мозговое вещество образует так называемые пирамиды, вершины которых заканчиваются сосочками, впадающими в чашечки. На уровне сосочков происходит объединение всех почечных канальцев, по которым выводится моча.

Каждая почка имеет артериальный приток *(A. renalis),* венозный отток *(V. renalis),* лимфатические сосуды имочеточник, по которому оттекает постоянно образующаяся в почках моча. По левому и правому мочеточникам моча попадает в мочевой пузырь и собирается там, чтобы время от времени выводиться оттуда через мочевую трубочку (уретра) (микция или мочеиспускание).

На гистологических срезах в корковом веществе почек, лежащем близко к поверхности, можно увидеть хаотичное переплетение канальцев и разбросанные между ними круглые почечные тельца, образованные капиллярами клубочков. Клубочек вместе с выходящим из него почечным канальцем входит в состав нефрона.В каждой почке находится более миллиона таких нефронов.

Рис. 9-1. Макроскопическое и микроскопическое строение мочевой системы и почек.

А - мочевыводящие пути. Моча собирается в чашечках и попадает через почечную лоханку и мочеточники в мочевой пузырь. Отток мочи обеспечивается перистальтикой мочеточников; она различима в левом мочеточнике. Б - строение почки. Изображена задняя сторона почки в разрезе. Демонстрируются слои паренхимы почек (кора и мозговое вещество почки), а также система чашечек и почечной лоханки. Вся почка окружена ригидной (плохо растяжимой) капсулой. В - крупные кровеносные сосуды почки



Кровеносные системы почки

Эти выносящие артериолы разветвляются в мозговом веществе и образуют нисходящие прямые сосуды *(Vasa recta)* (третья капиллярная сеть). Венозная кровь околоканальцевых капилляров (кора почек), а также восходящих прямых сосудов *(Vasa recta,* мозговое вещество почек) попадает последовательно в междолевые вены (*Vv. intelobares),* дуговые вены *(Vv. arcuatae)* и вену почки *(V.renalis)* и в конце концов достигает нижней полой вены *(V. cava)* (см. рис. 9-1 В).

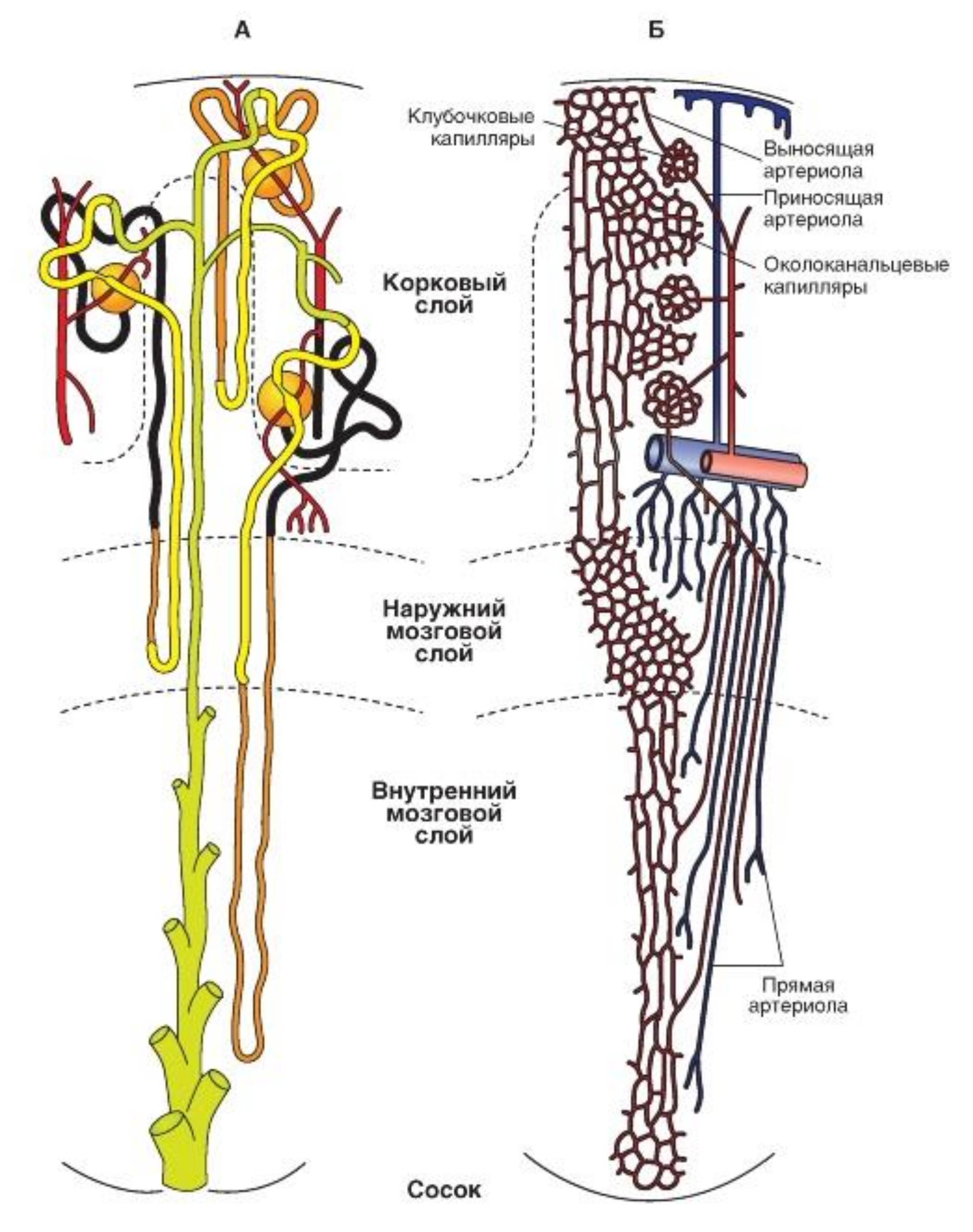
В целом, в почке представлены три капиллярные сети. Первая капиллярная сеть это та, на которую распадается приносящая артериола, образуя клубочек, который контактирует с капсулой Шумлянского-Боумена. Вторая капиллярная сеть следующая. Капилляры клубочка собираются в выносящую артериолу, а та распадается в корковом веществе на сеть капилляров. Эти капилляры оплетают отделы нефрона в корковом веществе и частично в мозговом. Это и есть вторая капиллярная сеть. Третья капиллярная

сеть - это сеть мозгового вещества. Кровоснабжение мозгового вещества почки осуществляется с помощью выносящих артериол, выходящих из юкстамедулярных клубочков. Эти выносящие артериолы разветвляются в мозговом веществе и образуют нисходящие прямые сосуды. Это и есть так называемая третья капиллярная сеть.

Рис. 9-2. Макроскопическое и микроскопическое строение мочевой системы и почек.

А - схема мочеобразующей системы почки. Б - схема сосудистой системы почки

Каждая из двух почек получает артериальную кровь через артерию почек *(A. renalis)*, которая через междолевые артерии (Аа. *interlobares)* попадает в дуговые артерии (Аа. *arcuatae)*. От них вертикально ответвляются в направлении поверхности почек междольковые артерии *(Aa. interlobulares)*, от которых при прохождения через корковое вещество отходят приносящие артериолы. Приносящая артериола *(Vas afferens)*разветвляется в клубочке на клубочковые капилляры (первая капиллярная сеть), которые выглядят как висящие на веточках яблоки. В отличие от кровоснабжения в других органах, капилляры клубочков не сразу переходят в венулы: клубочковые капилляры снова собираются вместе в выносящую артериолу *(Vas efferens)*.Выносящие артериолы клубочков, расположенных в поверхностных и средних слоях коркового вещества, снова разветвляются на околоканальцевые капилляры. Они контактируют прежде всего с клетками дистальных канальцев, расположенных в корковом веществе почек (вторая капиллярная сеть). Кровоснабжение мозгового вещества почки осуществляется не с помощью артерий, а с помощью выносящих артериол, выходящих из так называемых юкстамедулярных клубочков.



Строение нефрона

Почечная доля состоит из большого числа структурных единиц - нефронов.

Различают два типа нефронов - кортикальные (корковые) нефроны (~85%) и юкстамедулярные нефроны(~15%). Почечное тельце кортикального нефрона расположено в наружной части коркового вещества (внешняя кора) почки. Петля Генле (старая номенклатура, которую в редких случаях мы применяем для простоты изложения) у большинства кортикальных нефронов имеет небольшую длину и располагается в пределах внешнего мозгового вещества почки. Почечное тельце юкстамедулярного нефрона расположено в юкстамедулярной коре, около границы коры почки с мозговым веществом. Большинство юкстамедулярных нефронов имеют длинную петлю Генле. Их петля Генле проникает глубоко в мозговое вещество и иногда достигает верхушек пирамид.

Одна почка содержит около 1 млн клубочков, которые расположены большей частью в поверхностных слоях коркового вещества (клубочки поверхностных корковых нефронов), а часть их лежит близко к мозговому веществу (клубочки юкстамедулярных

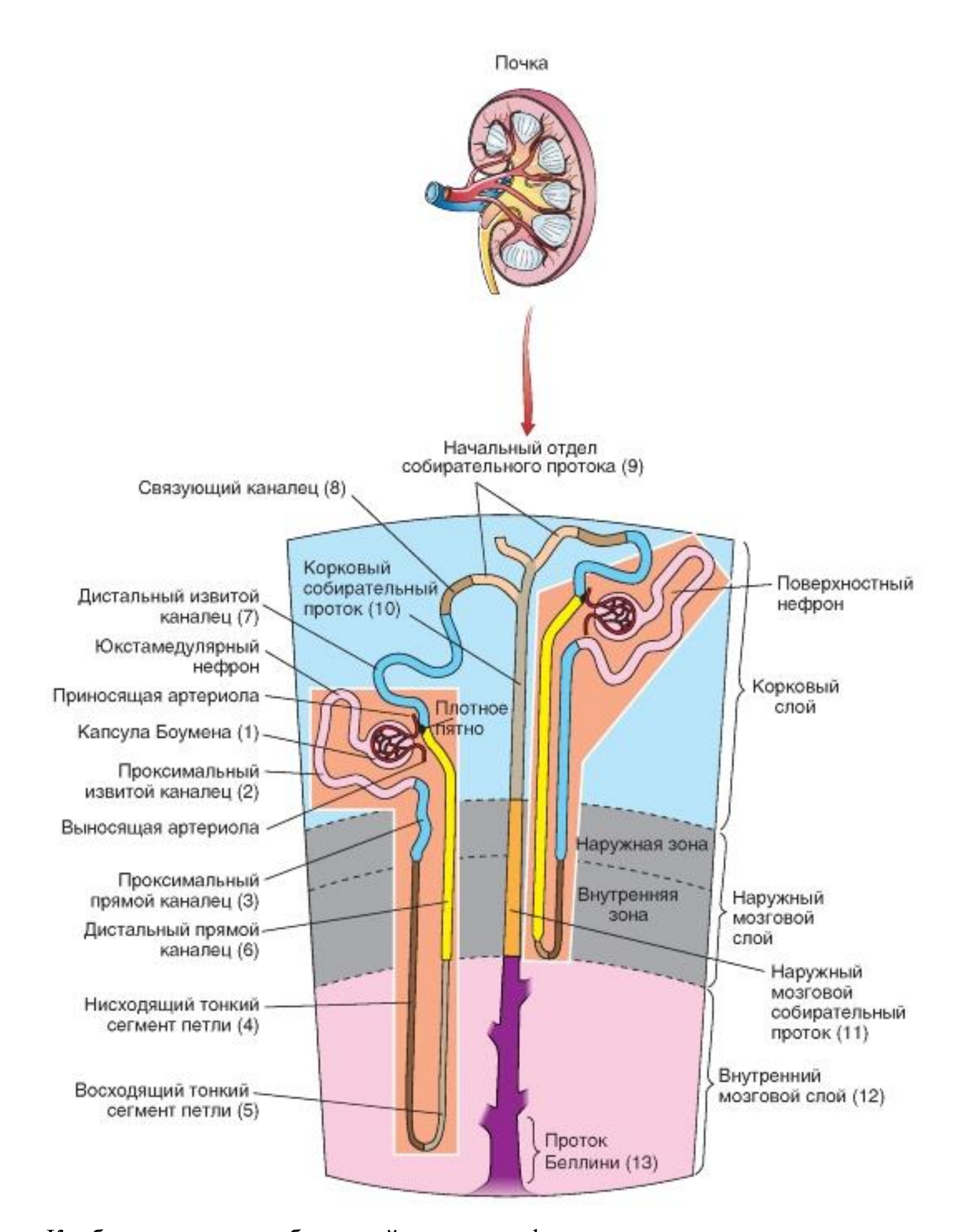
нефронов). Клубочек вместе с капсулой Боумена с системой канальцев образуетструктурную и функциональную единицу почки - нефрон. У юкстамедулярных нефронов часть канальца, называемая петлей Генле, глубоко уходит во внутреннее мозговое вещество почки. Дистальный участок канальца вливается через связывающий каналец в собирательный проток.

В каждом нефроне (по новой номенклатуре) ясно различимы следующие отделы рис. 9-3:

(1) капсула клубочка, *capsula glomeruli (Bowmom)* - боуменова капсула в виде чаши, охватывающей клубочек артериальных капилляров *(glomerulus);*

(2) проксимальный извитой каналец; (3) проксимальный прямой каналец; (4) нисходящий тонкий сегмент петли (тонкий нисходящий отдел петли Генле); (5) восходящий тонкий сегмент петли (тонкий восходящий отдел петли Генле); (6) дистальный прямой каналец (толстая восходящая часть петли Генле); (7) дистальный извитой каналец; (8) связующий каналец; (9) начальный отдел собирательного протока; (10) корковый собирательный проток; (11) наружный мозговой собирательный проток; (12) внутренний мозговой собирательный проток; (13) проток Беллини.

Рис. 9-3. Микроанатомия почки



Клубочек и околоклубочковый аппарат нефроза

На рис. 9-4 последовательно показано строение нефрона (рис. 9-4 А), дан переход к строению капсулы Боумена (рис. 9-4 Б) и к структуре фильтрационного барьера (рис. 9-4 В).

Клубочковый фильтр состоит из трех слоев: фенестрированного эндотелия капилляров, базальной мембраны и расположенного со стороны нефрона эпителия с подоцитами. Между пальцевидными отростками подоцитов натянуты щелевидные мембраны с порами малого диаметра. В одном клубочке через этот фильтр фильтруется около 70 мкл в день, а в двух почках вместе взятых - 180 л в день (GFR).

Юкстагломерулярный, или околоклубочковый, аппарат является совокупностью клеток почки, регулирующей функции отдельного нефрона. Назван юкстагломерулярный аппарат так потому, что расположен вблизи клубочка, образуя треугольник: с двух сторон

окружен афферентной и выходящей эфферентной артериолами, а с третьей - стенкой дистального извитого канальца. Такое расположение обеспечивает выполнение ключевых функций - регуляции потока почечной крови и уровня клубочковой фильтрации. Юкстагломерулярный аппарат (JGA) состоит из трех основных частей - *macula densa* (плотное пятно) - область плотно упакованных призматических эпителиальных клеток дистального извитого канальца нефрона в области, прилегающей к почечному тельцу,юкстагломерулярных и юкставаскулярных клеток.

Клетки *macula densa* чувствительны к ионному составу, а также к количеству воды в моче, вызывая синтез ренина остальными клетками юкстагломерулярного аппарата.

Юкстагломерулярные клетки (или, иначе, гранулярные клетки, расположенные в стенке приносящей артериолы, содержащие ренин. Ренин - неотъемлемая часть ренин-ангиотензинальдостероновой системы, регулирующей давление крови.

Юкставаскулярные клетки, или клетки Гурмагтига, - это клетки почки, расположенные между *macula densa* и приносящей артериолой. Эти клетки относятся к специализированным мезангиальным. Они имеют длинные отростки, контактирующие с остальными клетками. Юкставаскулярные клетки вырабатывают фермент ангиотензиназу, обусловливающий инактивацию ангиотензина, следовательно, является антагонистом деятельности ренин-ангиотензинового аппарата и способны вырабатывать ренин.

Рис. 9-4. Клубочковый фильтр и юкстагломерулярный аппарат

Канальцевый аппарат нефрона

Канальцы и собирательная трубочка выстланы клетками эпителия, в мембраны которых и со стороны просвета канальца (апикальная или люминальная мембрана), и со стороны интерстициального пространства и капилляров (базолатеральная мембрана) асимметрично встроены белковые структуры (насосы, переносчики и ионные каналы), обеспечивающие перенос веществ через мембраны путем активного (первичного и вторичного) транспорта, облегченной и простой диффузии. Это делает возможным направленный транспорт тех или иных соединений.

Проксимальный извитой каналец. Стенка проксимального извитого канальца (сегмент S_1), выстлана высокими сцепленными друг с другом эпителиальными клетками, которые со стороны просвета канальца несут на себе щеточную каемку и на базальной мембране имеют глубокие складки (базальный лабиринт), что совместно увеличивает поверхность в 30-60 раз. Это свидетельствует о количественно высоких транспортных задачах проксимального канальца. Прилежащие к базальным складкам митохондрии обеспечивают работу Na^+/K^+-АТФазы базолатеральной мембраны АТФ. Кроме того клетки эпителия имеют контакты типа *tight junction* и через эти плотные контакты между эпителиальными клетками (межклеточно) переносятся сравнительно большие количества растворенных веществ.

Высокая проницаемость проксимального канальца для воды лишь в некоторой мере объясняется «протеканием» его плотных контактов. Важнее то, что как в апикальную клеточную мембрану (со стороны просвета канальца), так и в базолатеральную мембрану (со стороны интерстициума) встроены водные каналы (AQP 1, аквапорин 1).

В целом, после многочисленных поворотов извитой части в корковом веществе почки проксимальный каналец спускается своей прямой частью во внешние слои мозгового вещества почки. Размер клеток, плотность и высота щеточной каемки, глубина базолатеральных складок, а также плотность митохондрий уменьшаются по ходу проксимального канальца, что отражает снижение количества транспортируемых веществ (путем реабсорбции)

в нижележащих отделах проксимального канальца. Различают (нечетко разделенные) сегменты S_1 (или P_1; большая часть извитого канальца) и S_2, а также лежащий исключительно в мозговом веществе почки сегмент S_3 (каналец - см. ниже).

Проксимальный прямой каналец. Стенка проксимального прямого канальца (сегмент S_3), выслана эпителиальными клетками, но их характерные черты (описанные выше) уже не так сильно выражены. Однако прилежащие к базальным складкам митохондрии обеспечивают Na^+/К+-АТФазу базолатеральной мембраны АТФ. Кроме того, эти клетки также имеют контакты типа *tight junction* и через эти плотные контакты между ними (межклеточно) переносятся растворенные вещества.

Нисходящий тонкий сегмент петли (тонкий нисходящий отдел петли Генле). Клетки эпителия нисходящего тонкого сегмента лишены щеточной каемки, бедны митохондриями и обладают низким уровнем метаболической активности.

Восходящий тонкий сегмент петли (тонкий восходящий отдел петли Генле). Клетки эпителия восходящего тонкого сегмента аналогичны предыдущим, однако более уплощены. Они также лишены щеточной каемки, бедны митохондриями и обладают низким уровнем метаболической активности.

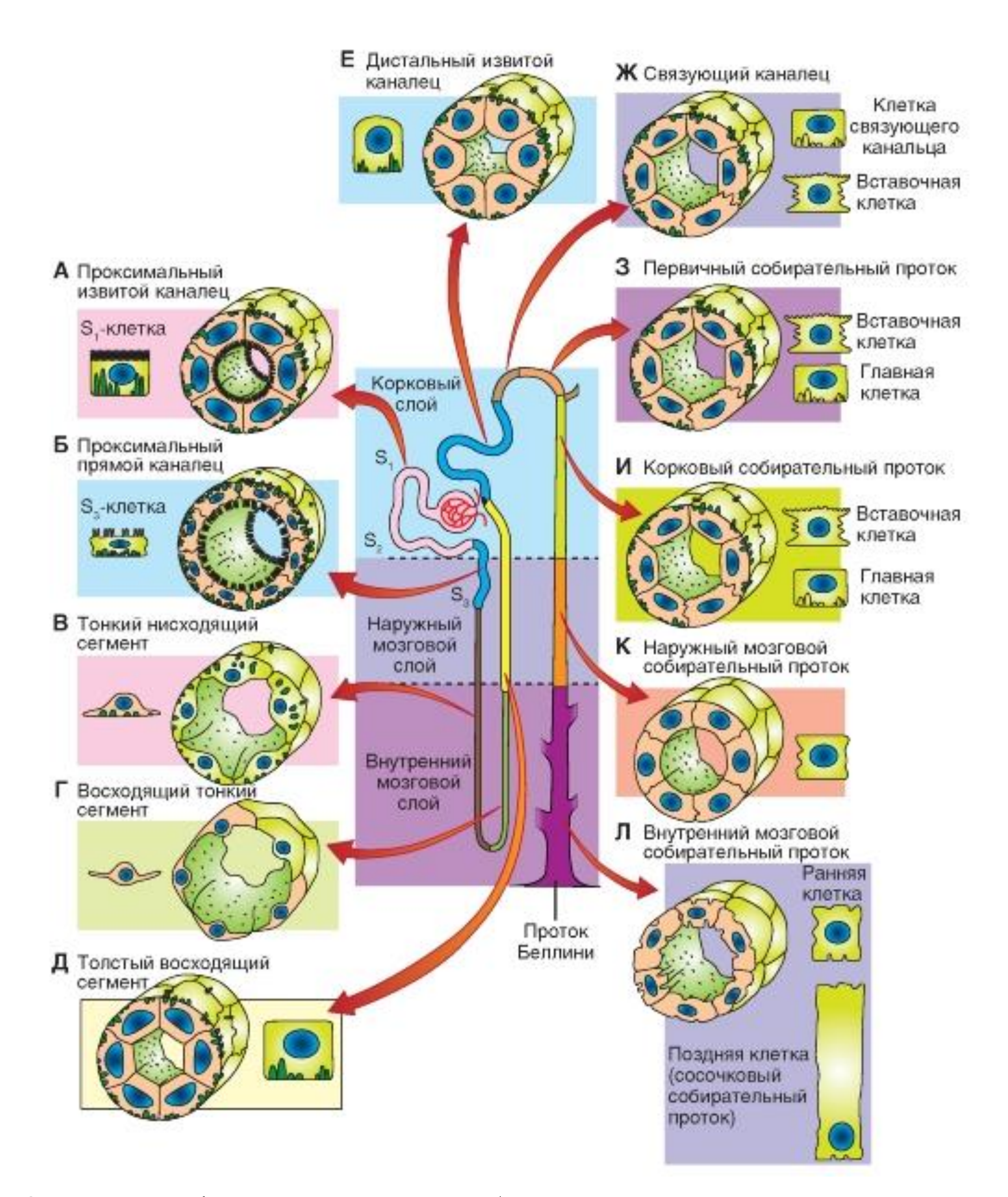
Дистальный прямой каналец (толстая восходящая часть петли Генле). Клетки эпителия этого отдела нефрона - крупные клетки, обладающие высокой метаболической активностью и способностью к активной реабсорбции.

Дистальный извитой каналец. Эпителиальные клетки этого отдела нефрона похожи на клетки дистального прямого канальца, но основное отличие связано с тем, что в дистальном извитом канальце представлено два типа клеток, которые различаются по

структуре и функциям - это главные и вставочные клетки. Эти два типа клеток реабсорбируют и секретируют разные вещества.

Эпителиальные клетки связующего канальца, начального отдела собирательного протока, коркового собирательного протока, наружного мозгового собирательного протока и внутреннего мозгового собирательного протока имеют практически кубическую форму с гладкой поверхностью и содержат небольшое количество митохондрий. Они выполняют разные функции.

Рис. 9-5. Строение трубочек по длине нефрона



Определение фильтрационной способности почек

Скорость клубочковой фильтрации, равная 120 мл/мин, является важнейшей константой организма. Фильтрация загружает работой весь нефрон. Любые изменения фильтрации приведут к изменению работы всех отделов нефрона. Скорость фильтрации оценивают по клиренсу. Клиренс вещества - скорость, с которой объем плазмы полностью очищается от данного вещества почками в единицу времени.

Высокая скорость клубочковой фильтрации (т.е. объем фильтрата, образующийся в единицу времени; GFR:*glomerular filtration rate)* является решающей для нормальной функции почек. Обычно GFR составляет 85-135 мл/мин на каждые 1,73 м^2 поверхности тела. Многие заболевания почек опасны из-за того, что они приводят к значительному снижению величины GFR. Поэтому измерение GFR становится главной задачей, когда необходимо оценить работу почек. Как же можно измерить у пациентов скорость протекающей внутрипочечной фильтрации?

В соответствии с правилом, введенным в обиход А. Фиком, с помощью растворенного в плазме крови вещества-индикатора, концентрация которого измеряется на входе (артерия) и на выходе (вена) любого органа, можно рассчитать объемную скорость плазматока через данный орган. Существуют три способа, с помощью которых может быть увеличено количество определенного вещества в просвете нефрона - это фильтрация, секреция и метаболический синтез. Также существует три возможности снижения количества вещества в просвете нефрона: реабсорбция, экскреция и метаболическое расщепление. Если в крови циркулирует вещество, например полисахарид инулин, который свободно фильтруется, не реабсорбируется, не секретируется, не синтезируется и не расщепляется в просвете нефрона, то он может попасть в просвет почечных канальцев лишь в результате фильтрации и может быть выведен из организма только с мочой. В результате, справедливо утверждение: *профильтрованное количество инулина / время = выведенное с мочой количество инулина / время (1).*

Так как (количество вещества в растворе / время) = (объем раствора / время), то концентрация вещества, а кроме того концентрация свободно фильтруемого вещества, такого как инулин, в плазме крови и фильтрате практически равны (P_{in} [г/л]), уравнение (1) может быть записано в следующем виде:

$$GFR \times P_{in} = V_u \times U_{in}, \qquad (2)$$

где GFR измеряется в мл/мин, V_u - скорость образования мочи (мл/мин) и U_{in} - концентрация инулина в конечной моче (г/л). На практике инулин вводится в организм, а затем измеряется его концентрация (например, фотометрически) в плазме крови и моче. Для определения V_u сначала опорожняется мочевой пузырь (эта моча не берется в расчет: объем = 0; время = 0), после чего собирается моча в течение длительного (12-24 ч) периода времени. Разделив собранное количество мочи на время, прошедшее с момента первичного опорожнения мочевого пузыря, получают V_u. С помощью правила Фика можно напрямую рассчитать величину GFR, используя преобразованное уравнение (2):

$$GFR = V_u \times U_{in} / P_{in}, \qquad (3)$$

где GFR - скорость клубочковой фильтрации, V_u - скорость образования мочи (мл/мин), U_{in} - концентрация инулина в конечной моче (г/л), P_{in} - концентрация инулина в плазме крови (г/л).

Правая часть уравнения (3) называется клиренсом, и, таким образом: клиренс инулина (C_{in}) = GFR. Поскольку инфузия инулина является трудоемким методом, клиренс инулина определяется лишь в исключительных случаях. Проще проводить измерение GFR с помощью индикатора, который обычно находится в плазме крови, - креатинина. Он образуется из фосфокреатина в процессе обмена веществ в мышцах. Эндогенный

креатинин не столь строго как инулин соответствует вышеназванным критериям (в том числе отсутствию секреции), но при этом определение клиренса эндогенного креатина вполне достаточно для рутинной проверки фильтрационной способности почек.

Для расчетов можно также использовать метод баланса массы (рис. 9-6). Поскольку вход вещества X равен выходу X,

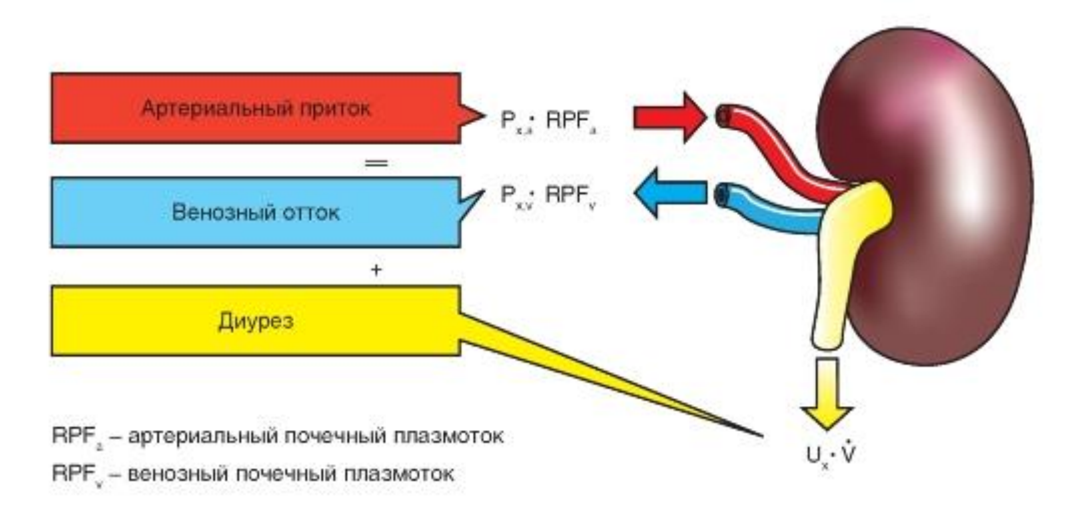
$$P_{X,a} \cdot RPF_a = (P_{X,v} \cdot RPF_v) + (U_X \cdot \dot{V}),$$

где $P_{X,a}$ и $P_{X,v}$ - концентрация вещества X в плазме почечной артерии и почечной вены соответственно. RPF_a и RPF_v - скорость артериального и венозного тока плазмы в почке. U_x - концентрация вещества X в моче.

На основании этого рассчитывается классическое уравнение клиренса:

$$C_X = U_X \cdot \dot{V} / P_X.$$

Рис. 9-6. Клиренс



Фильтрационный барьер нефрона

Эндотелий капилляров, базальная мембрана и отростки подоцитов образуют фильтр. В узком смысле понятиеклубочек охватывает лишь сеть капилляров между приносящей и выносящей артериолами. Вместе с боуменовой капсулой он образует почечное тельце (рис. 9-7 А) диаметром 0,2 мм. На рис. 9-7 А структура клубочка схематично показана на срезе. Приток крови к капиллярным петлям (подключенным параллельно) обеспечивается за счет приносящей артериолы, а отток - выносящей артериолы. Между входящей в клубочек приносящей артериолой и выходящей из него выносящей артериолой лежат клетки мезангиума, к которым прижимается область *Macula densa* дистального канальца этого же нефрона. Капиллярное переплетение вдается во внутреннее пространство боуменовой капсулы, проксимальный каналец начинается на противоположной стороне боуменовой капсулы. Пространство боуменовой капсулы отделяется от просвета капилляра трехслойным фильтрационным барьером (рис. 9-7 Б). Его образуют: эндотелий капилляров клубочков, целостность которого прерывается порами с диаметром в 50-100 нм; трехслойная базальная мембрана, в которой в качестве фильтра служит сеть из коллагена IV, ламинина и нидогена, в которую встроены отрицательно заряженые глюкозаминогликаны (анионный барьер), и наконец, «висцеральный» листок эпителия боуменовой капсулы.

Висцеральный листок в разрезе прерывист, так как отростки эпителиальных клеток (подоцитов)переплетаются друг с другом, при этом между отростками остаются свободные щели. При более сильном увеличении можно увидеть, что эти щели перекрыты щелевидной мембраной и имеют отверстия величиной лишь около 4x14 нм. Щелевидная мембрана содержит важный для проницаемости фильтра протеин, нефрин,который заякорен через другой протеин, CD2AP, на соседних отростках подоцитов. Торчащие с обеих сторон в щель молекулы нефрина скрепляются друг с другом на подобии застежки молнии и оставляют между собой свободными щелевые поры, которые едва пропускают молекулы альбумина.

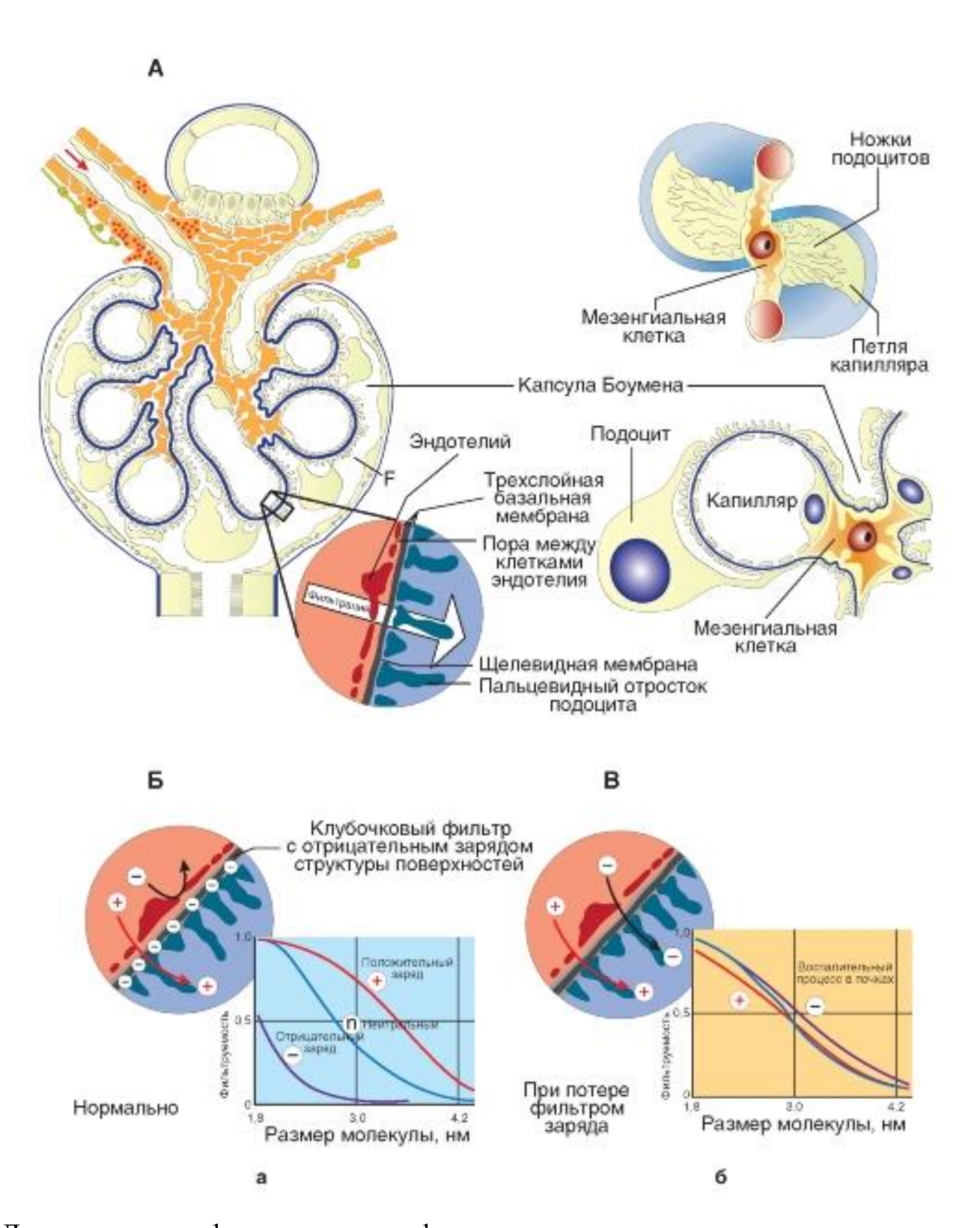
Клетки крови задерживаются уже первым слоем фильтра - эндотелием. Это справедливо и для больших белковых молекул, поскольку *in vivo* поры эндотелия вероятно покрыты отрицательно заряженным слоем белков. Способность к фильтрации макромолекул (молекулярная масса которых около 10 000-70 000 Da) через следующие два слоя определяются не только шириной пор компонентов фильтра, но также и электрическим зарядом структур поверхностей фильтра.

Очищение фильтра обеспечивается клетками мезангиума и подоцитами клубочка, которые способны удалять высокомолекулярные отложения за счет фагоцитоза и последующего переваривания в лизосомах. При патологии масса отложений возрастает (например, комплексов антиген-антитело) клетки мезангиума начинают усиленно делиться. Это приводит к тому, что из-за ограниченного пространства капилляры сжимаются и количество фильтрата снижается.

В клубочке образуется ультрафильтрат, который наряду с водой содержит только небольшие молекулы. Свободно фильтруются лишь молекулы малого размера, радиус которых меньше 1,6-1,8 нм. Это соответствует молекулярной массе 6 000- 15 000 Da. Инулин, который используется для определения клиренса, имеет молекулярную массу около 5 000 Da и относится к данной группе. Для глобулинов радиусом >4,4 нм (> 80 kDa) фильтр обычно непроницаем, тоже самое справедливо и для эритроцитов, обладающих еще большими размерами. Вещества, радиусы молекул которых находятся в этих границах, фильтруются лишь частично: миоглобин (17 000 Da) на 75% и альбумин (69 000 Da) лишь на 0,03%. Плохо фильтруются также низкомолекулярные вещества, связанные с белками плазмы крови. Ca^{2+}, например, фильтруется лишь на 60% вследствие того, что около 40% Ca^{2+} связывано с белками плазмы крови. Многие медикаменты, например большинство сульфаниламидов или сердечный гликозид дигитоксин, еще в большей степени связаны с белками плазмы крови, поэтому они крайне медленно выводятся почками.

Проницаемость фильтра для макромолекул с радиусом <4,4 нм зависит от заряда молекулы (рис. 9-7 Б). Причиной тому является отрицательный заряд структур поверхностей фильтра, за который ответственны анионные глико(сиало)- протеины. Они расположены на структурах базальной мембраны (как со стороны капилляра, так и со стороны боуменовой капсулы), а кроме того на поверхности внешней мембраны отростков подоцитов. Этот факт важен с точки зрения патофизиологии, поскольку уменьшение заряда структуры поверхностей фильтра резко повышает фильтрацию альбумина (рис. 9-7 В), что приводит к потерям большого количества этого белка плазмы крови с мочой - альбуминурия.

Рис. 9-7. Макро- и микроструктура фильтра капсулы Боумена (А). Зависимость проницаемости фильтра от заряда молекулы (Б, В)



Движущая сила фильтрации в нефроне

Эффективное фильтрационное давление является движущей силой фильтрации, причем давление крови в клубочковых капиллярах является его значительной составной частью. Процесс фильтрации сам по себе хотя и является пассивным процессом, однако для поддержания градиента давления должна постоянно затрачиваться энергия. Это происходит вдали от почек: в сердце, где АТФ потребляется для сокращения желудочка сердца, обеспечивающего давление крови.

По пути к капиллярам клубочков давление крови падает до уровеня 48 мм рт.ст. ($P_{кап}$; рис. 9-8 А). Однако оно не может быть полностью использовано для фильтрации, поскольку ему противодействуют два других давления. С одной стороны - это давление в боуменовой капсуле ($P_{Боум}$) величиной около 13 мм рт.ст. Вычитание $P_{Боум}$ из $P_{кап}$ дает гидравлическую разницу давлений (ΔP) величиной 35 мм рт.ст. С другой стороны, белки плазмы практически не проходят через фильтр, что обуславливает коллоидоосмотическое (онкотическое) давление крови ($\pi_{кап}$), которое действует против ΔP. В плазме $\pi_{кап}$ составляет в среднем примерно 25 мм рт.ст. (Онкотическое давление в фильтрате не принимается в расчет, поскольку он практически

не содержит макромолекул, отсюда и происходит название «ультрафильтрат»). Итак,эффективное фильтрационное давление ($P_{эфф}$) рассчитывается следующим образом:

$$P_{эфф} = P_{кап} - P_{Боум} - \pi_{кап} = \\ =48 - 13 - 25 = \text{около } 10 \text{ мм рт.ст.} \quad (1)$$

Это значение, измеренное у крысы (у человека оно не должно сильно отличаться), превалирует на приносящем конце клубочкового капилляра. По ходу капилляра значительно изменяется не

$P_{кап}$, а $\pi_{кап}$. Это связано с тем, что во время про-

хождения по капилляру из плазмы в процессе фильтрации постоянно удаляется вода. В результате $\pi_{кап}$возрастает нелинейно и достигает в капилляре при 20%-м удалении воды (фильтрационная фракция) значений около 35 мм рт.ст. $P_{эфф}$ снижается до 0 (рис. 9-8 А), и фильтрация прекращается. Если эта точка достигается еще до конца капилляра клубочка, то данное фильтрационное равновесие ограничивает фильтрацию (рис. 9-8 Б). Если же в этом случае увеличивается почечный кровоток, то место фильтрационного равновесия сдвигается в конец капилляра, так что используется большая фильтрационная поверхность. Это может быть причиной зависимости GFR от почечного кровотока.

Итак, для нормальной GFR необходимы не только нормально функционирующие клубочки (поверхность фильтра, гидравлическая прницаемость, количество), но также:

- нормальное капиллярное давления $P_{кап}$;

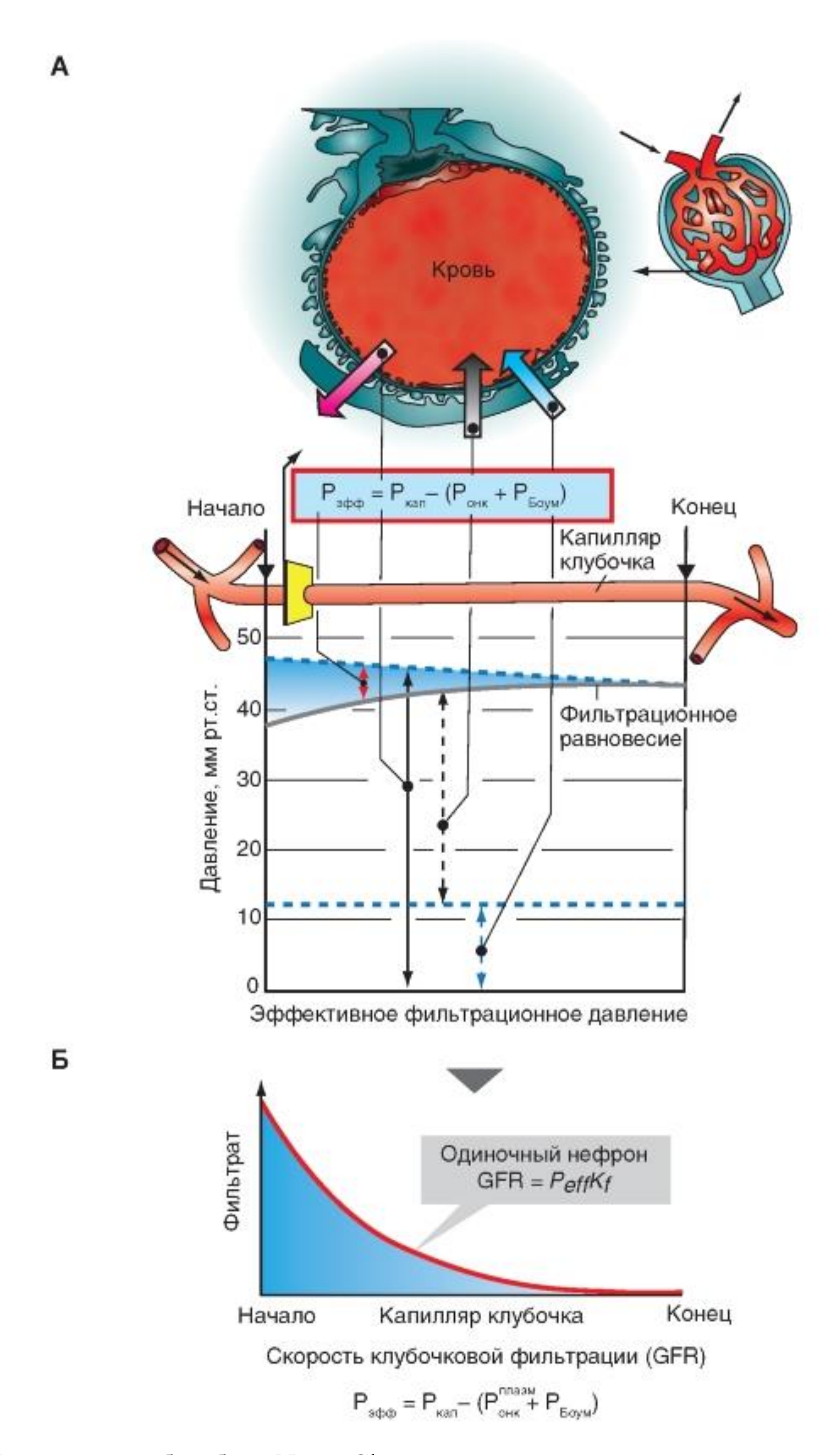
- нормальный состав белков и их концентрация и, тем самым, нормальное онкотическое давление плазмы ($\pi_{капк}$);

- нормальное давление в пространстве боуменовой капсулы ($P_{Боум}$).

Поэтому изменения в GFR могут быть вызваны колебаниями трех вышеназванных давлений. Так GFR снижается, например, при падении среднего системного давления крови ниже 75 мм рт.ст., при шоке (снижается $P_{кап}$), при патологически повышенной концентрации белков в плазме (множественная миелома; повышается $\pi_{кап}$), или когда препятствие в мочевыводящих путях (опухоль или почечный камень) затрудняет отток мочи (повышается $P_{Боум}$). Наоборот, GFR повышается, когда поднимается $P_{кап}$ (например, при гипертонии со значениями давления крови за пределами ауторегуляторной области), или когда снижается $\pi_{кап}$(при гипоальбуминемии в результате недоедания).

Рис. 9-8. Эффективное фильтрационное давление ($P_{эфф}$). $P_{эфф}$ - движущая сила фильтрации.

равно давлению в капиллярах минус онкотическое давление в плазме $\pi_{кап}$) и давление в Боуменовой капсуле ($P_{Боум}$). Поскольку отток воды из плазмы (фильтрационная фракция - 0,2=20%) увеличивает концентрацию белков в плазме и повышает тем самым по ходу капилляров, уменьшается и даже может достичь нулевого значения (фильтрационное равновесие; А). Произведение среднего эффективного фильтрационного давления проницаемости фильтра для воды и его поверхности (два последних множителя вместе дают Kf) соответствует скорости клубочковой фильтрации одного клубочка (Б). Если фильтрационное равновесие сдвигается в конец капилляра, как это происходит в случае усиления почечного кровотока, то может быть использована большая поверхность фильтра, и GFR возрастает



$P_{эфф} = P_{кап} - (P_{онк} + P_{Боум})$

$P_{эфф} = P_{кап} - (P^{плазм}_{онк} + P_{Боум})$

Механизмы реабсорбции Na+ и Cl^-

Проксимальные канальцы могут реабсорбировать ионы, например, Na^+ и Cl^- двумя путями - через клетку (трансклеточным: *transcellular)* и межклеточным (параклеточным: *paracellular)* способом, как это показано в виде принципиальной схемы путей на рис. 9-9 А. При трансклеточном пути Na^+ и Cl^- последовательно пресекают апикальную и базолатеральную мембраны до поступления в кровь. При

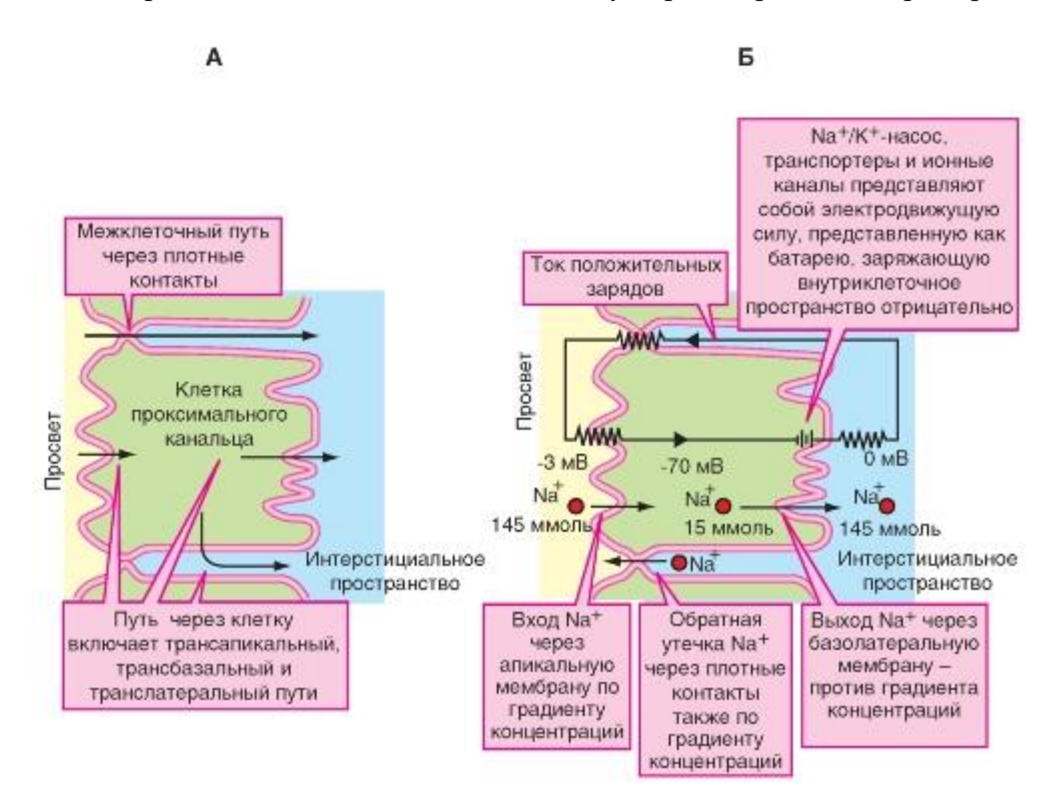
параклеточном пути эти ионы двигаются полностью внеклеточным путем через *tight junction* между соседними клетками.

При трансклеточном пути скорость транспорта зависит от электрохимического градиента, наличия ионных каналов и транспортеров на апикальной и базолатеральной мембране. При параклеточном пути трансэпителиальные электрохимические движущие силы и проницаемость *tight junctions* определяет движение ионов.

Основной механизм трансклеточной реабсорбции Na$^+$ одинаков во всех сегментах нефрона и представляет собой различные варианты классического эпителиального транспорта в условиях модели, включающей две мембраны (рис. 9-9 Б). Первая ступень в этой модели - пассивный вход Na+ в клетку через апикальную мембрану. Поскольку внутриклеточная концентрация Na$^+$ мала и потенциал клетки негативный по сравнению с канальцем, электрохимический градиент благосклонен для пассивного входа Na$^+$ через апикальную мембрану. Однако различные сегменты канальцев используют различные механизмы для пассивного входа Na$^+$ через апикальную мембрану.

Вторая ступень в этой модели трансклеточной реабсорбции - активное «выталкивание» Na$^+$ из клетки через базолатеральную мембрану. Na$^+$/K$^+$-АТФаза, расположенная на базолатеральной мембране (первично-активный транспорт), играет основную роль в этом процессе.

Рис. 9-9. Трансклеточные и межклеточные пути реабсорбции на примере Na$^+$ и Cl$^-$



Реабсорбция Na+ в различных частях нефрона

В проксимальном извитом канальце (рис. 9-10 А) Na+ переходит из просвета канальца в клетки по его электрохимическому градиенту с помощью белков-переносчиков, которые одновременно переносят в клетки глюкозу (рис. 9-10 А), а также аминокислоты, фосфат и т.д. (котранспорт). Кроме того, в процессах переноса Na$^+$ в клетки участвует также Na$^+$-H$^+$-переносчик (антипорт), работа которого способствует в данном случае реабсорбции профильтрованного бикарбоната (рис. 9-10 А). Большинство переносчиков (котранспорт) электрогенны, поэтому развивается трансэпителиальный потенциал более отрицательный в просвете канальца. Благодаря ему в нижележащих

сегментах канальца межклеточно реабсорбируются ионы Cl^-. В результате реабсорбции любого вещества устанавливается осмотическая разница между просветом канальца и интерстициальной жидкости, осмотическое давление которой увеличивается, что ведет к оттоку воды из просвета канальца по осмотическому градиенту. Вода увлекает за собой растворенные в ней вещества (перенос вместе с растворителем или *solvent drag),* что является еще одной формой пассивного транспорта веществ.

В целом реабсорбция Na^+ в проксимальном извитом канальце может осуществляться (1) посредством (электронейтрального) Na^+-H+-переносчика (антипорт), таким образом на каждый реабсорбируемый ион Na^+ в просвет канальца выделяется в результате вторичного активного транспорта ион H^+, который в этом отделе участвует в сложном механизме реабсорбции бикарбоната HCO_3^-; (2) посредством целого ряда переносчиков Na+, которые помимо Na^+ присоединяют и переносят в клетку в результате вторично-активного транспорта D-глюкозу, нейтральные или кислые аминокислоты, фосфат, сульфат, галактозу, витамин С, лактат, ацетат, цитрат, ацетоацетат, сукцинат или другие вещества (котранспорт). В этом случае Na^+ движется в клетку по электрохимическому градиенту, а названные вещества идут против их электрохимических градиентов.

Проникновение Na^+ в клетку при этом является процессом пассивным. Энергия высокого электрохимического градиента Na^+, созданного Na^+/K^+-АТФазой, используется также для того, чтобы названные в пункте (1) ионы H^+ в результате вторичного активного транспорта были секретированы в просвет канальца в обмен на ионы Na^+ (антипорт) и названные в пункте (2) вещества реабсорбировались в результате вторичного активного транспорта, обусловленного работой белковпереносчиков, связывающихся одновременно с Na^+ и этими веществами (котранспорт). Некоторые белки-переносчики могут связывать более одного иона Na^+ и одновременно несколько других, переносимых веществ. В результате увеличивается движущая сила транспорта для веществ, переносимых с помощью вторичного активного транспорта: в случает двух ионов Na^+ - в 2 раза (котранспорт).

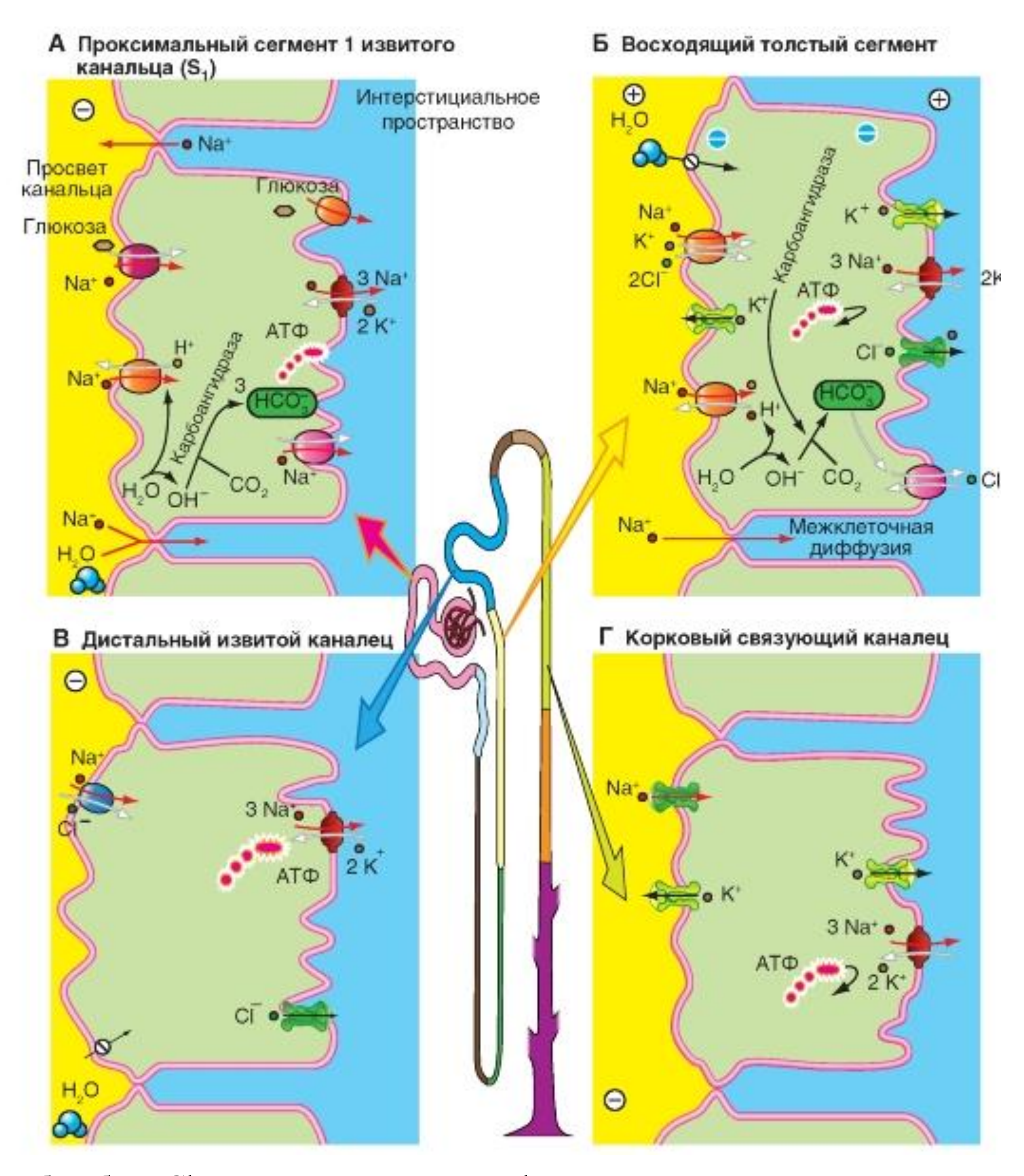
В дистальном прямом канальце (толстой восходящей части петли Генле) процесс реабсорбции осуществляется с помощью белка-переносчика (вторичный активный транспорт, котранспорт), расположенного на апикальной мембране клеток эпителия. Он переносит одновременно 1Na+, 1K+ и $2Cl^-$, при этом движущей силой является градиент Na^+ опять создаваемый Na^+/K^+-АТФазой, расположенной на базолатеральной мембране (первично-активный транспорт, рис. 9-10 Б). Через каналы на люминальной мембране K^+ диффундирует обратно в просвет канальца (процесс рециркуляции). Диффузия K^+ из клетки приводит к гиперполяризации люминальной мембраны. Кроме того, наличие ионов K^+ в просвете канальца устанавливает трансэпителиальный потенциал, при котором жидкость в просвете канальца по отношению к интерстициальной жидкости заряжена положительно. Под влиянием этого трансэпителиального потенциала Na^+ (и ряд других катионов) может быть реабсорбирован пассивно через проницаемые для катионов плотные контакты.

В дистальном извитом канальце реабсорбция Na^+ продолжается вместе с Cl^- (рис. 9-10 В). Оба этих иона из просвета канальца попадает в клетки дистального извитого канальца посредством механизма вторичного активного транспорта, обуславливающий одновременный перенос Na^+ и Cl^- (котранспорт; белок-переносчик: TSC). NaCl входит в клетку через апикальную мембрану посредством локализованного на люминальной мембране переносчика Na^+ и Cl^- (котранспорт), при этом Na^+/K^+-АТФаза на базолатеральной мембране активно выводит Na^+ из клетки, поддерживая электрохимический градиент, обеспечивающий вход Na^+ через люминальную мембрану. Работа этого электронейтрального Na^+-Cl^--переносчика стимулируется альдостероном, и тормозится диуретиком тиацидом. Поэтому он был назван TSC *(thiazid-sensitive co-transporter).* Cl^- выходит из клетки через Cl^--каналы (тип CLC-Kb).

В корковом собирательном протоке (рис. 9-10 Г) в главные клетки Na+ попадает через Na^+-каналы.

Рис. 9-10. Клеточные модели реабсорбции Na^+ в различных участках нефрона.

А - в проксимальном извитом канальце. Б - в дистальном прямом канальце (толстой восходящей части петли Генле). В - в дистальном извитом канальце. Г - в корковом связующем канальце



Реабсорбция Cl^- в различных отделах нефрона

В проксимальном извитом канальце Cl^- реабсорбируется преимущественно межклеточно (рис. 9-11 А). В начальных отделах проксимального канальца (S1), где концентрация Cl^- равна 115 ммоль, реабсорбция Cl^- идет только вслед за водой (поток воды увлекает за собой растворенные в ней вещества: перенос вместе с растворителем или *solvent drag).* По мере продвижения фильтрата по канальцам несмотря на небольшую реабсорбцию Cl^- его концентрация возрастает поскольку из просвета канальца уходит вода и Na^+. Из-за реабсорбции воды концентрация Cl^- в просвете канальца достигает 135 ммоль, то есть становится больше, чем концентрация Cl^- в интерстициальной жидкости, (например, в просвете проксимального прямого канальца). Разница концентраций Cl^- в просвете проксимального канальца по сравнению с

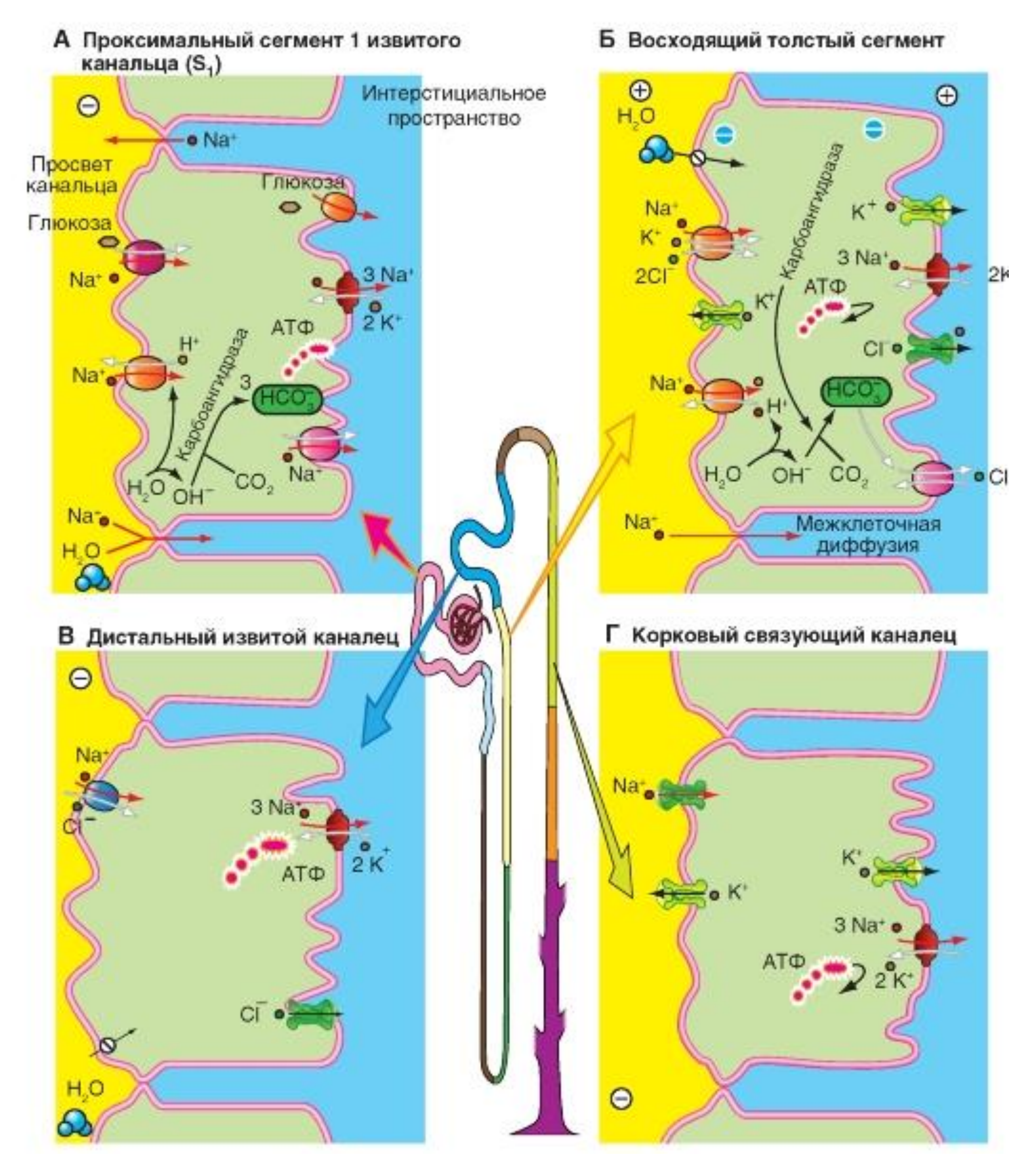
концентрацией Cl^- в интерстициальной жидкости на каждом участке канальца представляет собой движущую силу для межклеточной диффузии Cl^- из просвета канальца в направлении к кровеносным сосудам. Таким образом, Cl^- может покинуть просвет канальца под воздействием химической движущей силы ($\Delta[Cl^-]$): через плотные контакты между апикальными участками мембраны эпителиальных клеток (межклеточная диффузия). Таким способом реабсорбируется часть профильтровавшегося Cl^-. В результате этой диффузии Cl^- далее по ходу проксимального канальца возникает трансэпителиальный потенциал, при котором жидкость просвета канальца несет положительный заряд (изменение знака потенциала), что в свою очередь обеспечивает межклеточную реабсорбцию катионов Na^+, K^+, Ca^{2+} и Mg^{2+}. Величина трансэпителиального потенциала составляет 2 мВ.

В дистальном извитом канальце реабсорбция Na^+ продолжается вместе с Cl^- (рис. 9-10 В). Оба этих иона из просвета канальца попадает в клетки дистального извитого канальца посредством механизма вторичного активного транспорта, обуславливающий одновременный перенос Na^+ и Cl^- (котранспорт; белок-переносчик: TSC). NaCl входит в клетку через апикальную мембрану посредством локализованного на люминальной мембране переносчика Na^+ и Cl^- (котранспорт), при этом Na^+/K^+-АТФаза на базолатеральной мембране активно выводит Na^+ из клетки, поддерживая электрохимический градиент, обеспечивающий вход Na^+ через люминальную мембрану. Работа этого электронейтрального Na^+-Cl^--переносчика стимулируется альдостероном, и тормозится диуретиком тиацидом. Поэтому он был назван TSC *(thiazid-sensitive co-transporter).* Cl^- выходит из клетки через Cl^--каналы (тип CLC-Kb).

В корковом собирательном протоке (рис. 9-10 Г) в главные клетки Na+ попадает через Na^+-каналы.

Рис. 9-10. Клеточные модели реабсорбции Na^+ в различных участках нефрона.

А - в проксимальном извитом канальце. Б - в дистальном прямом канальце (толстой восходящей части петли Генле). В - в дистальном извитом канальце. Г - в корковом связующем канальце



Реабсорбция Cl^- в различных отделах нефрона

В проксимальном извитом канальце Cl^- реабсорбируется преимущественно межклеточно (рис. 9-11 А). В начальных отделах проксимального канальца (S1), где концентрация Cl^- равна 115 ммоль, реабсорбция Cl^-идет только вслед за водой (поток воды увлекает за собой растворенные в ней вещества: перенос вместе с растворителем или *solvent drag)*. По мере продвижения фильтрата по канальцам несмотря на небольшую реабсорбцию Cl^- его концентрация возрастает поскольку из просвета канальца уходит вода и Na^+. Из-за реабсорбции воды концентрация Cl^- в просвете канальца достигает 135 ммоль, то есть становится больше, чем концентрация Cl^- в интерстициальной жидкости, (например, в просвете проксимального прямого канальца). Разница концентраций Cl^- в просвете проксимального канальца по сравнению с концентрацией Cl^- в интерстициальной жидкости на каждом участке канальца представляет собой движущую силу для межклеточной диффузии Cl^- из просвета канальца в направлении к кровеносным сосудам. Таким образом, Cl^-может покинуть просвет канальца под воздействием химической движущей силы ($\Delta[Cl^-]$): через плотные контакты между апикальными участками мембраны эпителиальных клеток (межклеточная диффузия). Таким способом реабсорбируется часть профильтровавшегося Cl^-. В результате этой диффузии Cl^- далее по ходу проксимального канальца возникает

трансэпителиальный потенциал, при котором жидкость просвета канальца несет положительный заряд (изменение знака потенциала), что в свою очередь обеспечивает межклеточную реабсорбцию катионов Na^+, K^+, Ca^{2+} и Mg^{2+}. Величина трансэпителиального потенциала составляет 2 мВ.

В дистальном прямом канальце (толстой восходящей части петли Генле) процесс реабсорбции осуществляется с помощью белка-переносчика (вторичный активный транспорт, котранспорт), расположенного на апикальной мембране клеток эпителия. Он переносит одновременно $1Na^+$, $1K^+$ и $2Cl^-$, при этом движущей силой является градиент Na^+ опять создаваемый Na^+/K^+-АТФазой, расположенной на базолатеральной мембране (первичный активный транспорт, рис. 10 В). В результате вторично-активного транспорта, Cl^- накапливается в клетках и покидает их через Cl^--каналы типа CLC-Кb на базолатеральной мембране (рис. 9-11 В). Медикаментозно Na^+- K^+-$2Cl^-$-переносчик (NKCC2), расположенный со стороны просвета толстого восходящего отдела петли Генле, может быть ингибирован диуретиками (например, буметанидом). Поэтому данный переносчик называется также BSC1 *(bumetanidsensitive cotransporter)*. Этот переносчик может также вместо Cl^- переносить в клетку ионы NH_4^+.

Реабсорбция в дистальном прямом канальце характеризуется высокой активностью процессов реабсорбции Na^+. Со стороны просвета нефрона градиент Na^+ используется для вторично-активного электронейтрального переноса Cl^- и K^+ (1). Через каналы K^+ диффундирует обратно в просвет канальца (рециркуляция), а Cl^- - в сторону кровеносных сосудов (2). Диффузия K^+ из клетки приводит к гиперполяризации люминальной мембраны.

Кроме того, наличие ионов K^+ в просвете канальца устанавливает трансэпителиальный потенциал, при котором жидкость в просвете канальца по отношению к интерстициальной жидкости заряжена положительно (3). Под влиянием этого трансэпителияльного потенциала Na^+, K^+, Ca^{2+} и Mg^{2+} могут быть реабсорбированы пассивно через проницаемые для катионов плотные контакты (3). В конечном итоге, здесь активно реабсорбируется NaCl, за которым пассивно следуют катионы (включая Na^+) (4). Трансмембранный перенос K^+через базолатеральные мембраны канальцев в интерстициум (который электрически нейтрализует выход Cl^-) и перенос K^+ посредством Na^+/K^+-АТФазы здесь не изображены, чтобы не загромождать рисунок. Для воды этот сегмент канальца непроницаем, поэтому активный транспорт NaCl вызывает появление трансэпителиального осмотического градиента.

Рис.9-11. Клеточные модели транспорта Cl^- в различных отделах нефрона.

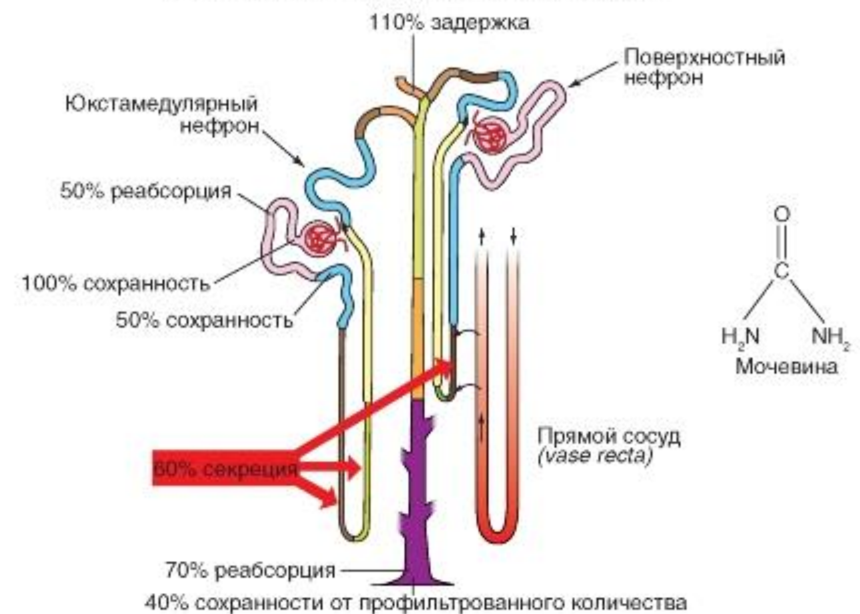
А - реабсорбция Cl^- в проксимальном извитом канальце. Б - реабсорбция Cl^- в проксимальном прямом канальце. В - реабсорбция Cl^- в дистальном прямом канальце (толстой восходящей части петли Генле), Г - реабсорбция Cl^- в дистальном извитом канальце, Д - реабсорбция Cl^- в корковом собирательном протоке. Е - реабсорбция Cl^- в β-вставочной клетке коркового собирательного протока

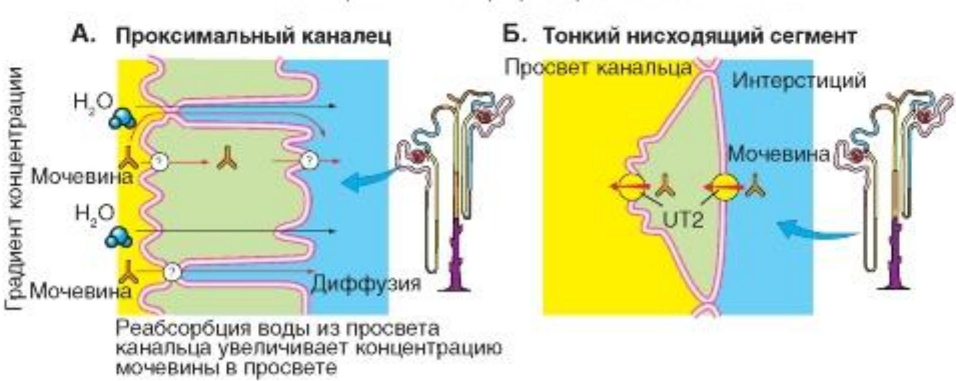
Поскольку концентрация мочевины в интерстициуме мозгового вещества почки вблизи сосочка велика, она значительно влияет на общую осмоляльность, и поэтому концентрация NaCl в инерстициальной жидкости может поддерживаться на более низком уровне. Это способствует пассивной межклеточной реабсорбции NaCl из тонкой восходящей части петли Генле.

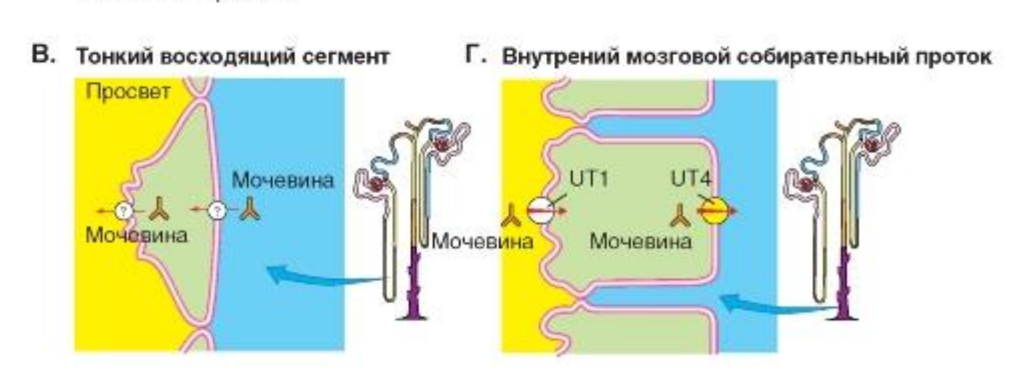
Рис. 9-12. Транспорт мочевины. Мочевина является продуктом преобразования белков.

А - проксимальный каналец. Б - тонкий нисходящий сегмент (нисходящая часть петли Генле). В - тонкий восходящий сегмент (восходящая часть петли Генле) и Г - внутренний мозговой собирательный проток проницаемы для мочевины, что приводит к

ее частичной реабсорбции путем пассивной диффузии по градиенту концентрации. Прежде чем мочевина покинет почку, ее осмотическая активность используется для процесса концентрирования и для экономии Na^+, так как некоторые отделы нефрона непроницаемы для мочевины. С начала дистального прямого канальца (толстой восходящей части петли Генле), в дистальном канальце и до начала нижней собирательной трубочки мочевина не может покинуть просвет нефрона, поэтому концентрация мочевины в просвете нефрона возрастает за счет оттока воды в дистальном извитом канальце и собирательной трубочке. Лишь во внутреннем медуллярном сегменте собирательной трубочки, особенно в присутствии АДГ мочевина переходит в интерстициум, где она в значительной мере определяет высокую осмоляльность. Затем мочевина большей частью вновь переходит в нисходящую и восходящую тонкие части петли Генле (медулло-медуллярная рециркуляция) и частично реабсорбируется в прямых сосудах







Реабсорбция глюкозы

В почке D-глюкоза практически полностью реабсорбируется (рис. 9-13). Местом реабсорбции является проксимальный каналец. В настоящее время описана молекулярная структура ответственных за это белков-переносчиков.

В апикальной мембране проксимального извитого канальца в сегменте S1 работает механизм вторичного активного транспорта, который осуществляется белком-переносчиком SGLT2 *(sodium-glucose transporter, Тур2: SGLT2),* обладающем низкой аффинностью. Он одновременно переносит Na^{+} и глюкозу (но не галактозу) в соотношении 1:1. С помощью данного переносчика к концу проксимального извитого канальца (например, у крысы) реабсорбируется около 95% профильтровавшегося количества глюкозы.

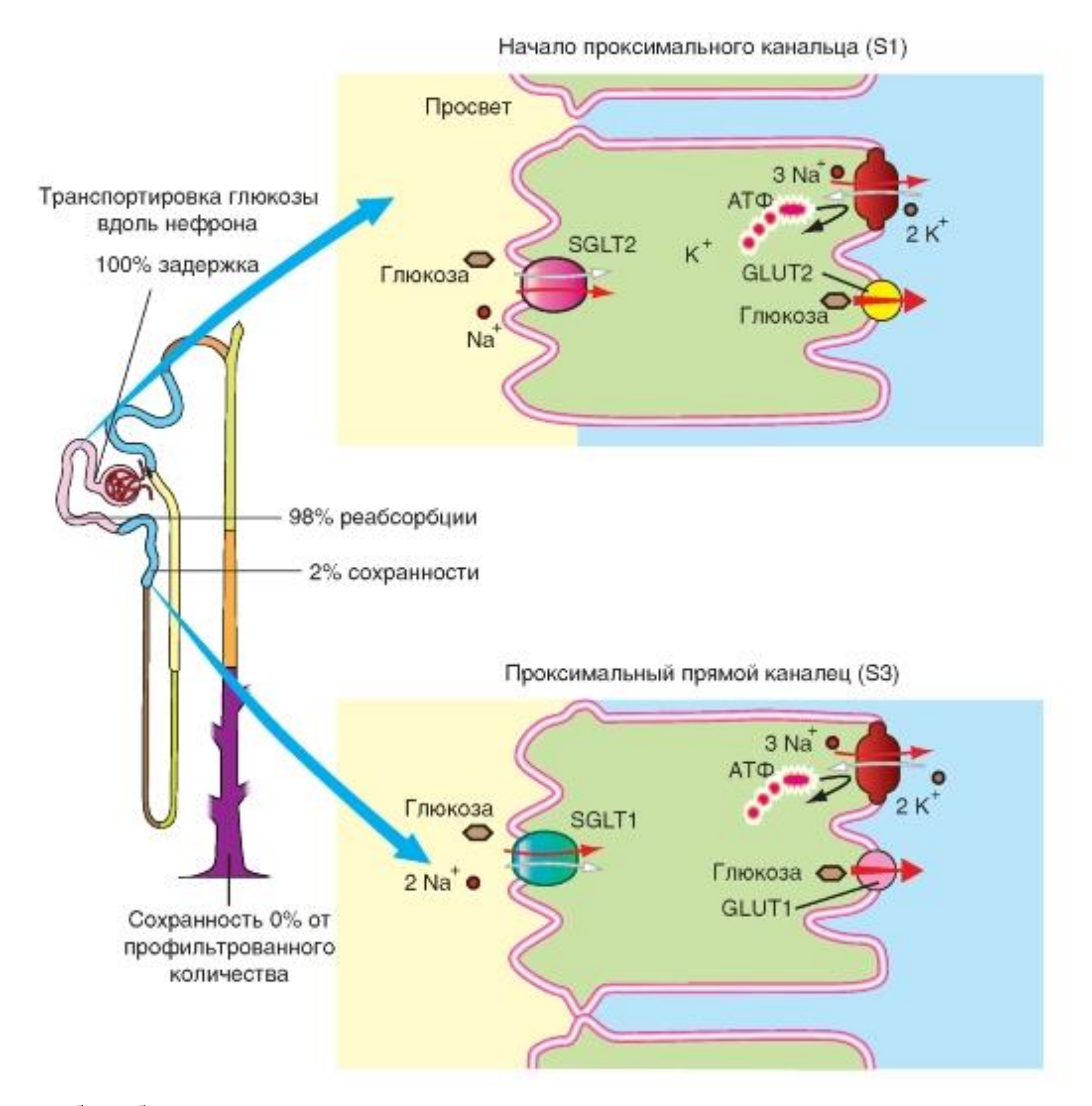
В сегменте S3 прямой части проксимального канальца обнаружен еще один белок-переносчик

SGLT1, расположенный на апикальной мембране, который обладает высокой аффинностью и на одну молекулу глюкозы переносит два иона Na^{+} (котранспорт). С помощью этого переносчика концентрация глюкозы в просвете канальца может быть снижена настолько, что в конечной моче обнаруживается лишь 1/1000 профильтровавшегося количества глюкозы.

Переход глюкозы, поступившей из просвета канальца, в кровь околоканальцевых капилляров является пассивным. Он обеспечивается (независимым от ионов) переносчиком GLUT2 *(glucose transporter 2: GLUT2)* и движим химическим градиентом глюкозы (так называемая облегченная диффузия). GLUT2 также может переносить галактозу и фруктозу, при этом галактоза переносится в клетку из просвета канальца в результате вторично-активного транспорта с помощью SGLT1, а фруктоза - пассивно с помощью переносчика GLUT5.

Рис. 9-13. Транспорт глюкозы.

Реабсорбция глюкозы происходит большей частью в начальных отделах проксимального канальца. Если увеличивается профильтровавшееся количество глюкозы, то по мере насыщения переносчиков в начальных отделах проксимального канальца в процесс реабсорбции вовлекаются дистальные сегменты проксимального канальца, и ценная для организма глюкоза практически полностью реабсорбируется



Реабсорбция аминокислот

Аминокислоты реабсорбируются на >98% (отдельные аминокислоты, например, L-валин до >99,8%). Исключениями являются глицин (96%), гистидин (94%), а также таурин (около 90%). Для аминокислот существует множество белков-переносчиков, которые обладают специфичностью к одной группе структурно-родственных L-аминокислот (рис. 9-14).

Так в апикальной мембране клеток эпителия проксимального канальца имеются белки-переносчики, обеспечивающие сопряженный перенос Na^+ и аминокислот (котранспорт):

а) для анионных аминокислот, таких как L-глю- тамат$^-$ и L-аспартат$^-$ (переносит $2Na^+$/анион аминокислоты$^-$);

б) для большинства нейтральных L-аминокис- лот ($1Na^+$/нейтральная аминокислота; высокая эффективность);

в) для L-пролина;

г) для β-аминокислот, таких как таурин, β-аланин и др.

Благодаря им внутриклеточные концентрации аминокислот увеличиваются в несколько раз по сравнению с концентрациями в плазме крови: таурина, например, - в 30 раз, а L-глутамата$^-$ - в 50 раз. Поэтому выход аминокислот из клетки в интерстициальное пространство и далее к капиллярам может осуществляться пассивно («облегченная диффузия» за счет различных переносчиков).

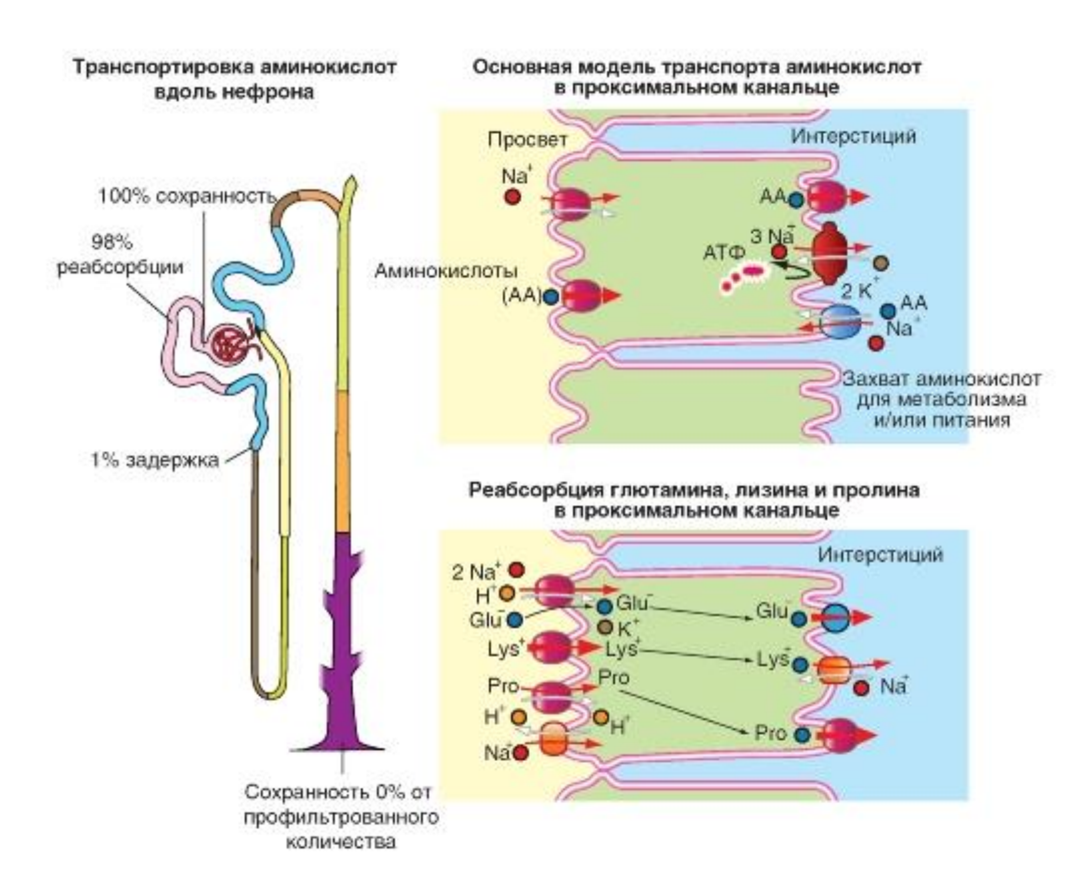
Катионные аминокислоты L-аргинин$^+$, L-ли- зин$^+$ и L-орнитин$^+$ могут проникать в клетку как пассивно (мембранный потенциал как движущая сила!), так и переноситься в результате вторично-активного транспорта совместно с Na^+. Такой переносчик (называемый D2H) связывает и переносит также цистеин и другие нейтральные аминокислоты. Как, вопреки направленному против них потенциалу, катионные аминокислоты покидают клетку через базолатеральную мембрану, пока неясно.

Переносчики аминокислот стереоспецифичны, хотя есть и исключения (например, транспорт D-аспартата переносчиком анионных аминокислот). Как переносчик глюкозы принимает лишь D- (но не L-глюкозу), так и в случае аминокислот транспортируются лишь L- (но не D-) изомеры.

Поскольку сходные аминокислоты переносятся одним и тем же переносчиком, одна аминокислота (например, аргинин$^+$) может тормозить реабсорбцию другой аминокислоты (в данном случае, лизина$^+$).

Рис. 9-14. Транспорт аминокислот.

Реабсорбция аминокислот происходит большей частью в начальных отделах проксимального канальца. В начальных отделах проксимального канальца в процесс реабсорбции вовлекаются дистальные сегменты проксимального канальца, и ценные для организма аминокислоты практически полностью реабсорбируются. В качестве примера на рисунке представлены лишь отдельные переносчики. В общем случае переносчик для аминокислот обозначен как АА - аминокислоты. Далее представлены отдельные примеры переносчиков: Glu - для глутамата, Lys - для лизина, Pro - для пролина



Реабсорбция олигопептидов и белков

Пептиды реабсорбируются расщепленными и нерасщепленными. Некоторые ди- и трипептиды (например, карнозин) устойчивы по отношению к действию пептидаз просвета канальца. Для них в апикальной мембране клеток проксимального канальца

имеется два переносчика, обеспечивающих перенос пептида и H^+ в клетку (котранспорт): PepT1 (сегмент S1) и PepT2 (сегмент S2). С помощью этих переносчиков дипептиды (и определенные антибиотики - цефалоспорины) могут в результате вторичного активного транспорта переноситься через щеточную каемку в клетку по направлению градиента H^+ (рис. 9-15 Б). Такие пептиды в большинстве случаев расщепляются до аминокислот внутриклеточно.

Для коротких пептидных цепочек существует еще одна форма реабсорбции. В щеточной каемке проксимального канальца одновременно с рядом ферментов (например, мальтаза, трегалаза) обнаруживается высокая активность аминопептидаз, эндопептидаз и γ-глютамилтрансфераз (γ-GT), которые действуют в просвете нефрона. Они способны настолько быстро расщеплять белки в просвете канальца, что при прохождении мочи через проксимальный каналец (около 12 с) остается еще достаточно времени для реабсорбции образующихся продуктов расщепления, т.е. аминокислот.

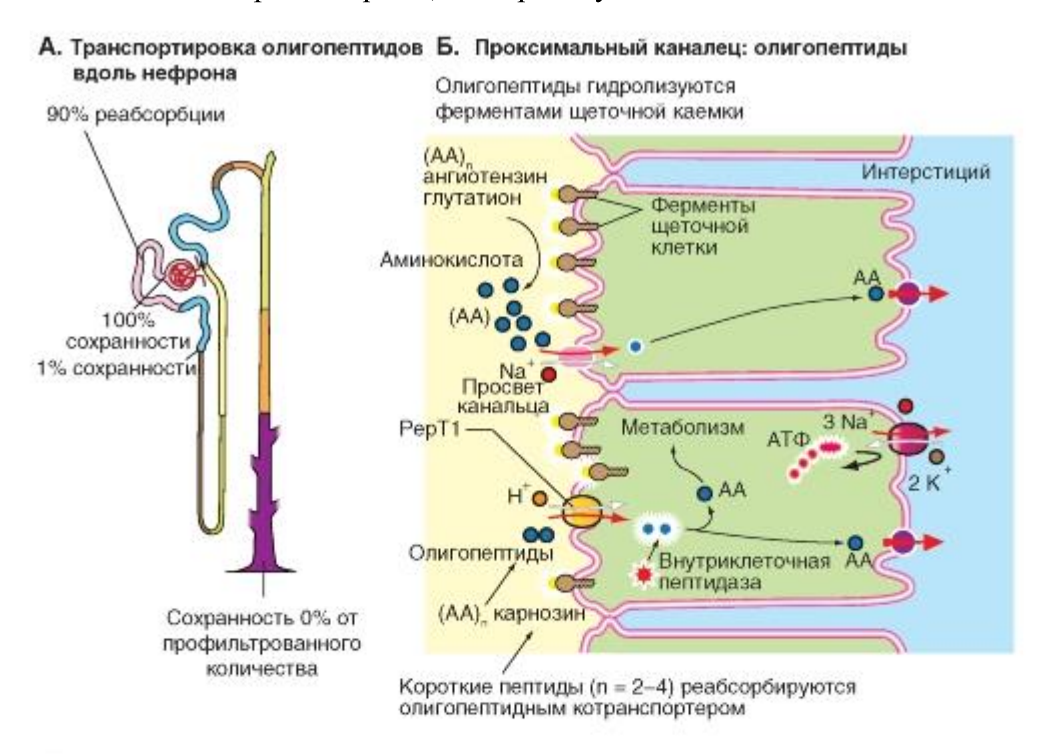
Для больших белков клубочковый фильтр не-проницаем, особенно если они заряжены отрицательно. Концентрации в фильтрате количественно важного белка плазмы крови альбумина составляет лишь 0,01-0,05% от его концентрации в плазме крови (около 40 г/л). Несмотря на слабую проницаемость фильтра, профильтровавшееся количество альбумина при GFR 180 л/ сут может достигать (180 x 40 x 0,0001 соответственно = 0,0005) 0,75-4 г/сут. К нему могут быть добавлены другие белки плазмы, в особенности низкомолекулярные: лизоцим, обломки иммунглобулинов, α_1- и β_2-микроглобулин и т.д. В моче обычно появляется лишь 35 мг альбумина в день. Это означает, что более чем 96% профильтровавшегося альбумина реабсорбируется в проксимальном канальце (подобное справедливо и для других белков).

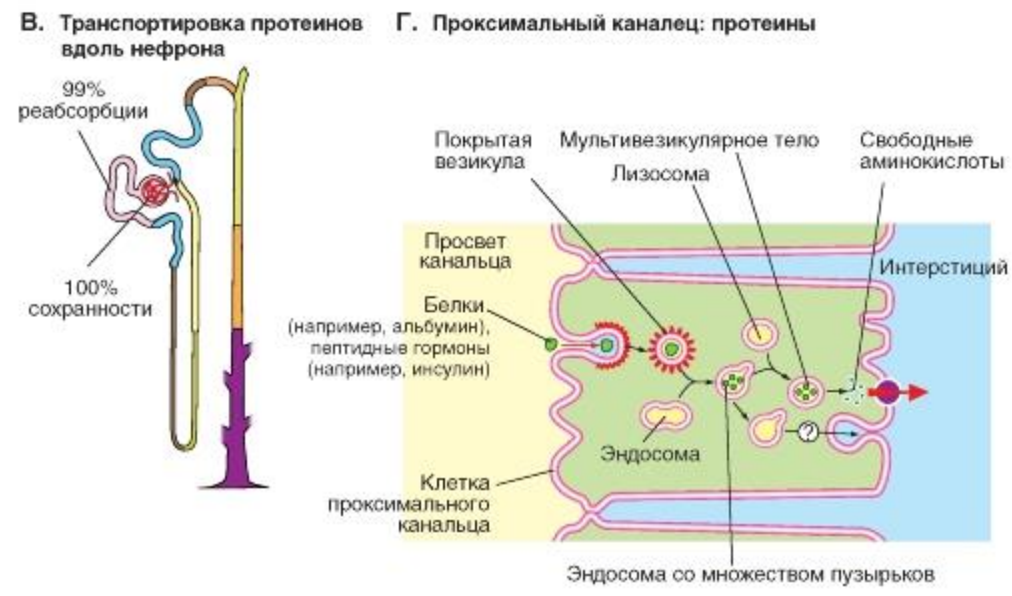
В то время как короткие пептидные цепочки гидролизуются уже в просвете канальца, большие пептиды с дисульфидными мостиками (такие как инсулин, β_2-микроглобулин) и белки, такие как альбумин, могут реабсорбироваться в проксимальном канальце за счет эндоцитоза, который запускается взаимодействием белка со специфическим рецепторным комплексом щеточной каемки (рис. 9-15 Г). Этот процесс идет с потреблением АТФ. Белки связываются с рецепторами (=комплекс мегалинкубилин) щеточной каемки и транспортируются к основанию микроворсинок, где отшнуровываются эндоцитозные везикулы, превращающиеся внутри клетки в эндосомы. Эндосомы сливаются с лизосомами, и протеазы лизосом расщепляют захваченные белки до аминокислот. (Некоторые белки гидролизируются уже в эндосомах). Появляющиеся при этом аминокислоты посредством переносчика везикулярной мембраны переносятся в цитоплазму. Мембрана везикулы, несущая рецепторы, снова встраивается в плазматическую мембрану, обращенную в просвет канальца (мембраный цикл). С помощью опосредованного мегалин-кубилином эндоцитоза реабсорбируются также некоторые связанные с белками витамины, например ретинол (на ретинол-связывающем белке), кобаламин (на транс-кобаламине) и 25-OH-холекальциферол (=кальцидол; на белке, связывающем витамин D, DBP). Так 25-OH-холекальциферол попадает в клетки, и под действием 1-α-гидроксилазы превращается в кальцитриол.

Рис. 9-15. Транспорт олигопептидов и белков.

Рассматривается канальцевая реабсорбция олигопептидов и белков. Большинство коротких пептидных цепочек (например, глюкагон, ангиотензин II, рилизинг факторы и глутатион) настолько быстро гидролизуются пептидазами щеточной каемки, действующими в просвете канальца, что образующиеся при этом аминокислоты могут быть реабсорбированы, прежде чем они достигнут конца проксимального канальца. Определенные ди- и трипептиды (например, карнозин) более устойчивы к действию пептидаз. Поэтому в проксимальном канальце они транспортируются внутрь клетки

белком-переносчиком, осуществляющим сопряженный перенос пептид-H^+ (котранспорт), где и расщепляются (А). Белки, такие как лизоцим, β_2-микроглобулин и альбумин, а также пептиды, содержащие дисульфидные мостики (например, инсулин), реабсорбируются в проксимальном канальце посредством эндоцитоза, который запускается взаимодействием белка со специальными рецепторами, и гидролизуются в лизосомах





Транспорт трикарбоксилатов

Дикарбоксилаты появляются в клетке либо в результате обмена веществ, протекающего в клетках проксимального канальца, или переносятся в клетку из внеклеточного пространства в результате вторично-активного транспорта с помощью переносчика hNaDCl, который осуществляет сопряженный перенос Na^+ - дикарбоксилат (котранспорт, рис. 9-16). В последнем случае перенос OA^- представляет собой «третично»-активный транспорт. Для секреции амфифильных конъюгатов (например, сцепленных с глутатионом липофильных токсинов) в апикальной мембране, отделяющей

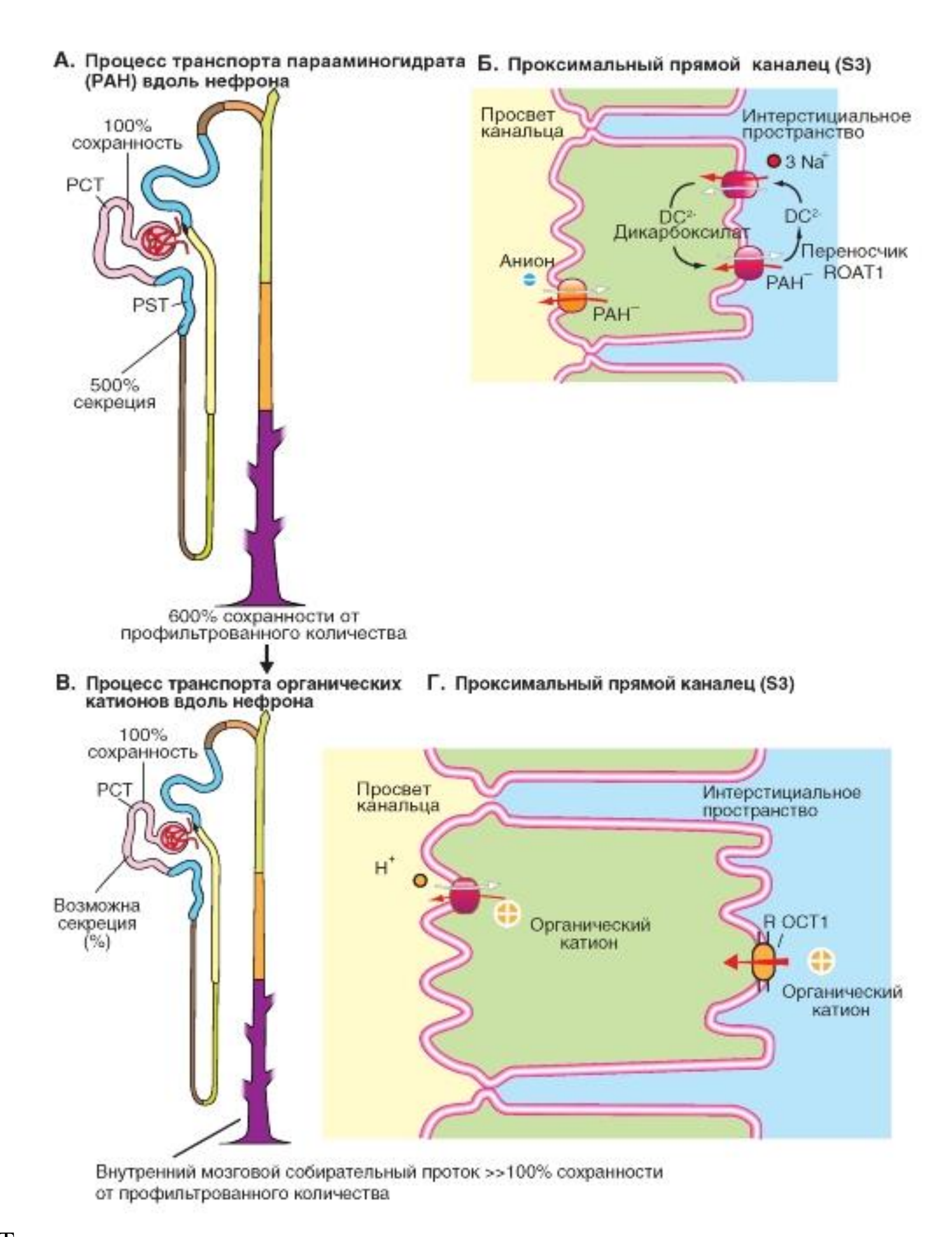
клетку от просвета канальца, дополнительно существует ATP-зависимый конъюгатный насос MRP2 *(Multi-drug-resistance protein, Typ 2: MRP2*).

Рис. 9-16. Транспорт моно-, ди- и трикарбоксилатов

Если говорить коротко, то в мембране клеток проксимального канальца имеются переносчики, которые активно секретируют в просвет канальца органические кислоты и основания. Таким образом, разнообразные конечные продукты обмена веществ, чужеродные и ядовитые вещества могут быть быстро выведены из организма. Интенсивность процессов секреции может быть настолько высокой, что выводимое количество оказывается в четыре раза выше профильтрованного.

Итак, к задачам проксимального канальца относится также секреция органических веществ. Эта секреция может очень сильно ускорять процесс выведения веществ (по сравнению с только фильтрующимися веществами), поскольку к профильтровавшемуся количеству вещества добавляется секретируемое количество вещества.

Секреция органических анионов, OA^- (органические кислоты), таких как парааминогиппуровая кислота (PAH), мочевая кислота, гиппуровая кислота, пенициллин, фуросемид, индометацин и различных конъюгатов токсинов, осуществляется путем вторичного активного транспорта. Рассмотрим пример для PAH, представленный на рис. 9-17 А, Б. В базолатеральной мембране имеется по крайней мере один переносчик органических анионов ROAT1 *(ROAT1, renal organic anion transporter Typ1).* ROAT1 связываясь с OA^- переносит его через базолатеральную мембрану в клетку,



Транспорт уратов

Ураты - кислые, хорошо растворимые натриевая и калиевая соли мочевой кислоты. Высокая растворимость уратов в плазме объясняется наличием связывающих белков и, возможно, некоторых растворяющих низкомолекулярных соединений. По мере продвижения по системе почечных канальцев часть экскретируемых с мочой уратов превращается в мочевую кислоту: 2,6,8-триоксипу- рин, или $C_5H_4N_4O_3$.

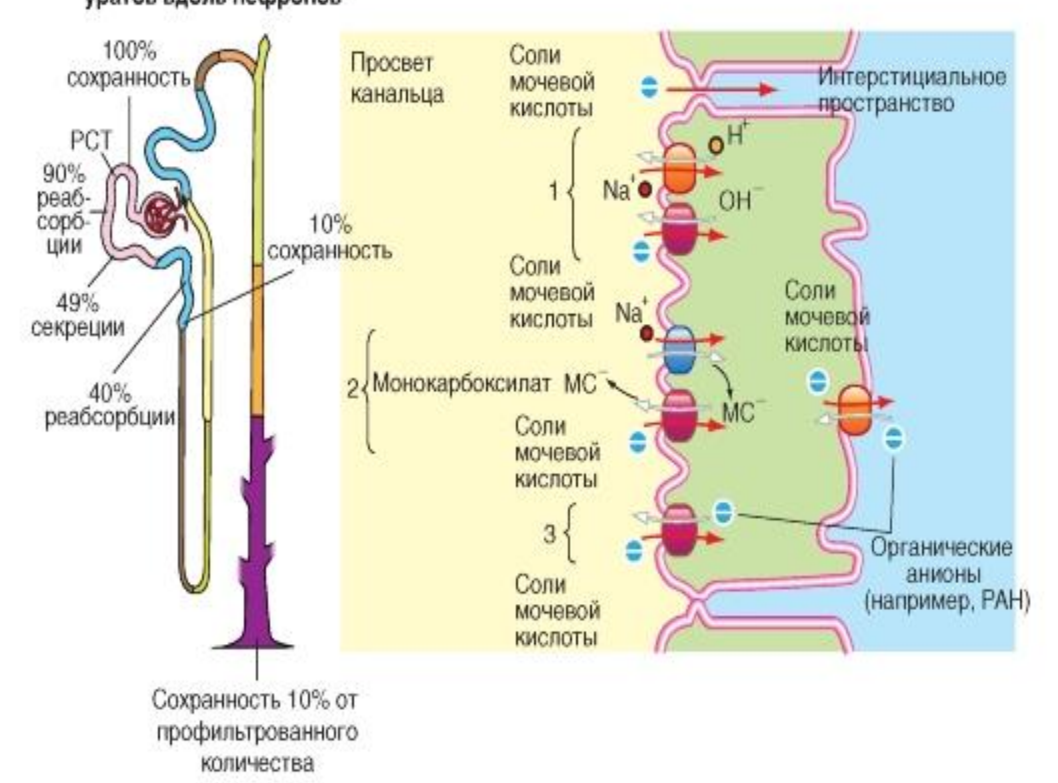
Мочевая кислота является конечным продуктом пуринового обмена, причем ксантиноксидаза катализирует два последних этапа образования мочевой кислоты (гипоксантин - ксантин - урат). В проксимальном канальце мочевая кислота одновременно реабсорбируется и секретируется; процессы реабсорбции превалируют, поэтому около 10% профильтровавшегося количества мочевой кислоты выводится с мочой. При высококонцентрированной моче это означает, что концентрация мочевой кислоты в 20-30 раз превышает ее концентрацию в плазме крови, нормальное значение для которой составляет около 0,25 ммоль. Повышение концентрации мочевой кислоты в

плазме крови (гиперурикемия, концентрация от 0,4 и выше 0,6 ммоль) может быть вызвано несколькими причинами: уменьшением выделения почками (ослабленная секреция или усиленная реабсорбция); образованием больших количеств мочевой кислоты в результате обмена веществ, например при богатом пуринами питании (мясо, внутренности); определенными дефектами ферментов; болезнями, вызывающими многочисленную гибель клеток. Мочевая кислота и ее соли при низком значении pH плохо растворимые. Поэтому при гиперурикемии они выпадают в виде кристаллов, следствием чего является тяжелое поражение органов.

На рис. 9-18 представлена и реабсорбция и секреция уратов, при этом реабсорбция обычно доминирует. Прописанный на рисунке путь (1) включает в себя обменник уратов на OH^- или HCO_3^- со стороны просвета проксимального канальца, расположенный на апикальной мембране (третично активный транспорт - *tertiary active transport)* и работающий параллельно с апикальным Na-H-обменником (вторично активный транспорт). Второй путь (2) представляет собой обменник уратов на монокарбоксилат (лактат, β -гидроксибутират) или дикарбоксилат (третично активный транспорт) в параллель с работающим по Na^+ карбоксилатным контранспортом (вторично активный транспорт - разница градиента Na^+). Третий путь (3) - обменник уратов со стороны просвета проксимального канальца на анионы, такие как PAH (третично активный транспорт), и обменник на базолатеральной мембране, осуществляющий усвоение PAH-подобных анионов (вторично активный транспорт) в обмен на соли мочевой кислоты.

Рис. 9-18. Транспорт уратов (солей мочевой кислоты).

Рассматривается реабсорбция и секреция уратов (солей мочевой кислоты). PTC - проксимальный извитой каналец



Кетонная форма

Енольная форма

Мочевая кислота

Транспорт фосфатов

Фосфат реабсорбируется на две трети посредством вторично-активного транспорта в проксимальном канальце с помощью переносчика NaP_i-3, расположенного на апикальной мембране эпителиальных клеток и осуществляющего сопряженный с Na^+ перенос (котранспорт). При этом вместе с одной молекулой фосфата (как HPO_4^{2-}, так и $H_2PO_4^-$) три иона Na^+ переносятся в клетку (рис. 9-19). Высокие концентрации паратиреоидного гормона, действие которого опосредуется циклическим монофосфатом (цАМФ) или инозитолтрифосфатом (IP_3/DAO), а также избыток фосфата, ацидоз и гипокальциемия уменьшают количество этих переносчиков в мембране, тогда как низкие концентрации паратиреоидного гормона, недостаток фосфата, алкалоз и гиперкальциемия увеличивают их число. Кроме того, описана молекулярная структура еще одного переносчика (NaP_i-1), который был обнаружен в апикальной мембране клеток эпителия других отделов нефрона, локализованных в корковом веществе почки. Однако его функция еще неясна.

Глава 5. Пищеварительная система

5.1 Краткий обзор функционирования пищеварительной системы

Пищевые продукты, которые мы потребляем, не могут быть усвоены в таком виде. Для начала пища должна быть обработана механически, переведена в водный раствор и расщеплена химически. Неиспользованные остатки необходимо выводить из организма. Поскольку наш желудочно-кишечный тракт состоит из тех же составляющих, что и пища, то его внутренняя поверхность должна быть защищена от воздействия пищеварительных ферментов. Так как мы принимаем пищу чаще, чем она переваривается и продукты расщепления абсорбируются, а кроме того выведение шлаков осуществляется один раз в день, в желудочно-кишечном тракте должна быть предусмотрена возможность для хранения пищи в течение определенного времени. Координация всех этих процессов осуществляется в первую очередь: (1) автономной или гастроэнтеральной (внутренней) нервной системой (нервные сплетения желудочно-кишечного тракта); (2) приходящими извне нервами вегетативной нервной системы и висцеральными афферентами, а также (3) многочисленными гормонами желудочно-кишечного тракта.

Наконец, тонкий эпителий пищеварительной трубки представляет собой гигантские ворота, через которые в организм могут проникать возбудители болезней. Существует целый ряд специфических и неспецифических механизмов защиты этой границы между внешней средой и внутренним миром организма.

В желудочно-кишечном тракте жидкая внутренняя среда организма и внешняя среда отделены друг от друга лишь очень тонким (20-40 мкм), но огромным по площади слоем эпителия (около 10 м^2), через который могут всасываться необходимые для организма вещества.

Желудочно-кишечный тракт состоит из следующих отделов: рот, глотка, пищевод, желудок, тонкий кишечник, толстый кишечник, прямая кишка и анус. К ним присоединены многочисленные экзокринные железы: слюнные железы ротовой полости, железы Эбнера, желудочные железы, поджелудочная железа, желчная система печени и крипты тонкого и толстого кишечника.

Моторная активность включает жевание во рту, глотание (глотка и пищевод), размельчение и перемешивание пищи с желудочным соком в дистальном отделе желудка, перемешивание (рот, желудок, тонкий кишечник) с пищеварительными соками, перемещение во всех частях желудочнокишечного тракта и временное хранение (проксимальный отдел желудка, слепая кишка, восходящая часть ободочной кишки, прямая кишка). Время прохождения пищи по каждому из участков желудочно-кишечного тракта представлено на рис. 10-1.Секреция происходит по всей длине пищеварительного тракта. С одной стороны, секреты служат смазывающими и защитными пленками, а с другой стороны, содержат ферменты и другие вещества, обеспечивающие переваривание. Секреция подразумевает транспорт солей и воды из интерстициума в просвет желудочно-кишечного тракта, а также синтез белков в секреторных клетках эпителия и их транспорт через апикальную (люминальную) плазматическую мембрану в просвет пищеварительной трубки. Хотя секреция и может происходить спонтанно, большая часть железистой ткани находится под контролем нервной системы и гормонов.

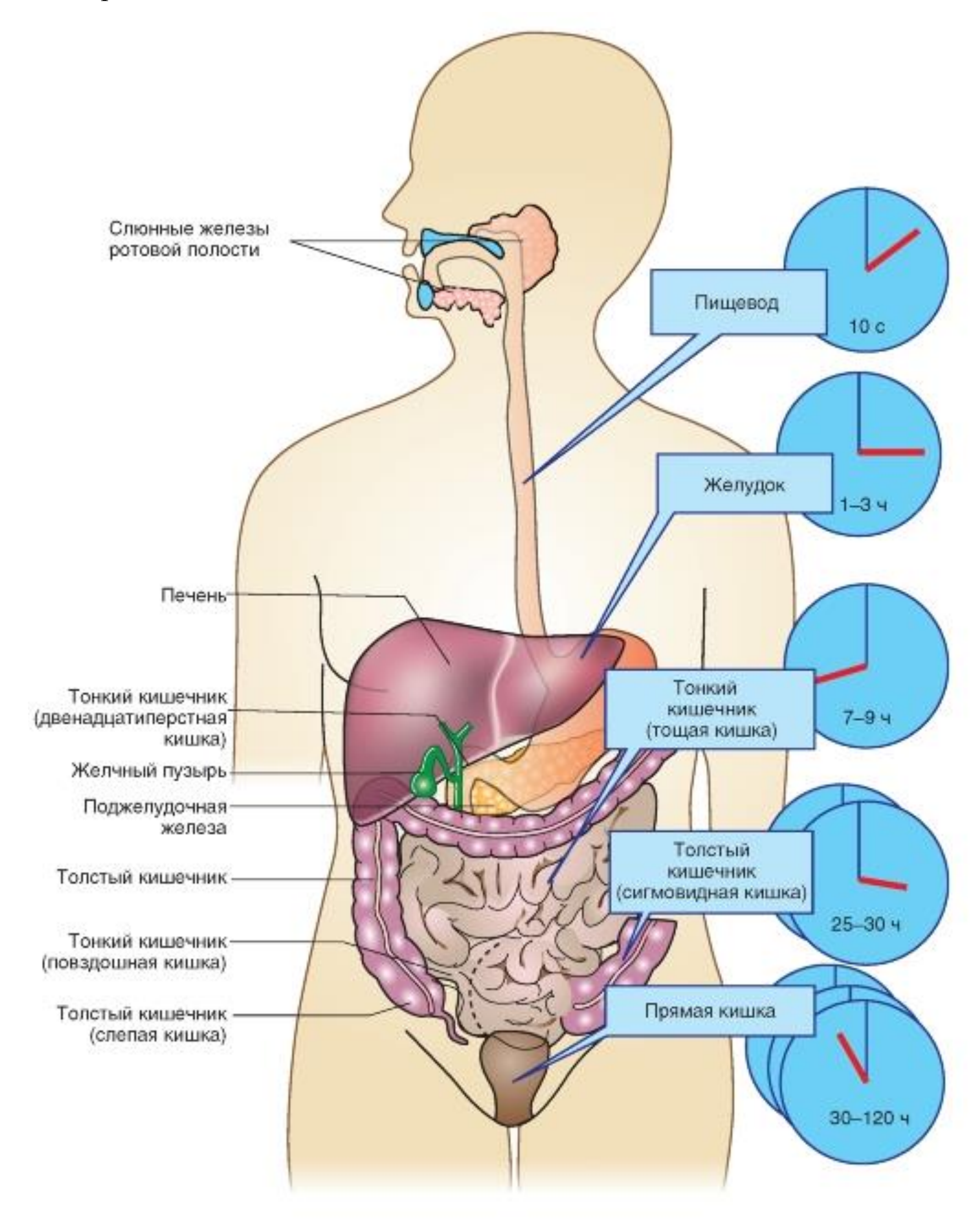
Переваривание (ферментативный гидролиз белков, жиров и углеводов), происходящее во рту, желудке и тонком кишечнике является одной из основных функций пищеварительного тракта. В его основе лежит работа ферментов.

Реабсорбция (или в русском варианте всасывание) подразумевает транспорт солей, воды и органических веществ (например, глюкозы и аминокислот из просвета желудочно-кишечного тракта в кровь). В отличие от секреции, размеры реабсорбции определяются,

скорее, предложением реабсорбируемых веществ. Реабсорбция ограничена определенными участками пищеварительного тракта: тонкий кишечник (питательные вещества, ионы и вода) и толстый кишечник (ионы и вода).

Рис. 10-1. Желудочно-кишечный тракт: общая схема строения и время прохождения пищи.

Пища обрабатывается механически, перемешивается с пищеварительными соками и расщепляется химически. Продукты расщепления, а также вода, электролиты, витамины и микроэлементы реабсорбируются. Железы выделяют слизь, ферменты, ионы H^+ и HCO_3^-. Печень поставляет желчь, необходимую для переваривания жиров, а также содержит продукты, подлежащие выведению из организма. Во всех отделах желудочно-кишечного тракта происходит продвижение содержимого в проксимально-дистальном направлении, при этом промежуточные места хранения делают возможным дискретный прием пищи и опорожнение кишечного тракта. Время опорожнения имеет индивидуальные особенности и зависит прежде всего от состава пищи



Функции и состав слюны

Слюна образуется в трех больших парных слюнных железах: околоушных *(Glandula parotis),* подчелюстных*(Glandula submandibularis)* и подъязычных *(Glandula sublingualis).* Кроме того, желез, продуцирующих слизь, много в слизистых оболочках щек, нёба и глотки. Серозную жидкость выделяют также *железы Эбнера, расположенные в основании языка.*

В первую очередь слюна необходима для ощущения вкусовых стимулов, для сосания (у новорожденных), для гигиены полости рта и для смачивания твердых кусков пищи (при подготовке их к проглатыванию). Пищеварительные ферменты слюны необходимы, кроме того, для удаления остатков пищи из полости рта.

Функции слюны человека следующие: (1) *растворитель* для питательных веществ, которые лишь в растворенном виде могут быть восприняты вкусовыми рецепторами. Кроме того, слюна содержит муцины -*смазывающие вещества,* - которые облегчают пережевывание и проглатывание твердых частиц пищи. (2) Увлажняет ротовую полость и препятствует распространению возбудителей инфекций, за счет содержания*лизоцима, пероксидазы и иммуноглобулина А (IgA),* т.е. веществ, обладающих неспецифическими или, в случает с IgA, специфическими антибактериальными и противовирусными свойствами. (3) Содержит *пищеварительные ферменты.* (4) Содержит различные *факторы роста,* такие как NGF *(nerve growth factor)* и EGF *(epidermal growth factor).* (5) Младенцам слюна необходима для плотного присасывания губ к соску.

Она имеет слегка щелочную реакцию. Осмоляльность слюны зависит от скорости протекания слюны по протокам слюнных желез (рис. 10-2 А).

Слюна образуется в два этапа (рис. 10-2 Б). Сначала дольки слюнных желез производят изотоничную первичную слюну, которая вторично модифицируется во время прохождения по выводящим протокам железы. Na^+ и Cl^- реабсорбируются, а K+ и бикарбонат секретируются. Обычно реабсорбируется больше ионов, чем выделяется, поэтому слюна становится гипотоничной.

Первичная слюна возникает в результате секреции. В большинстве слюнных желез *белок-переносчик, обеспечивающий перенос в клетку* Na^+*-*K^+*-2*Cl^- *(котранспорт),* встроен в базолатеральную мембрану клеток ацинуса. С помощью данного белкапереносчика обеспечивается вторично-активное накопление в клетке ионов Cl^-, которые затем пассивно выходят в просвет протоков железы.

На втором этапе в выводящих протоках из слюны *реабсорбируются Na+ и* Cl^-. Поскольку эпителий протока сравнительно непроницаем для воды, слюна в нем становится *гипотоничной.* Одновременно (небольшие количества) *K+ и* HCO_3^- *выделяются* эпителием протока в его просвет. По сравнению с плазмой крови слюна бедна ионами Na+ и Cl^-, но богата ионами K^+ и HCO_3^-. При большой скорости течения слюны транспортные механизмы выводящих протоков не справляются с нагрузкой, поэтому концентрация K^+ падает, а NaCl - возрастает (рис. 10-2). Концентрация HCO_3^- практически не зависит от скорости течения слюны по протокам желез.

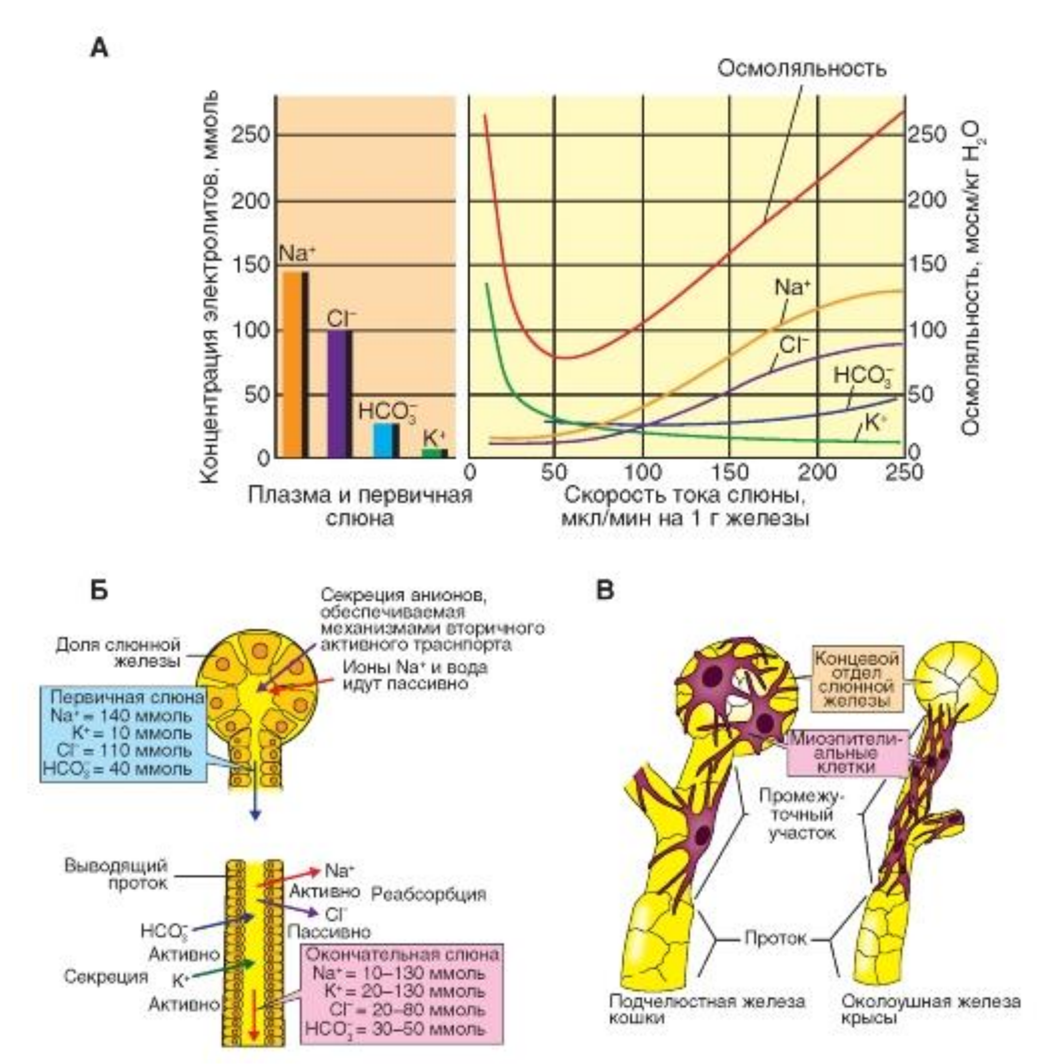
Ферменты слюны - (1) α-амилаза (называемая также птиалин). Этот фермент выделяется почти исключительно околоушной слюнной железой. (2) Неспецифические липазы, которые выделяются железами Эбнера, расположенными в основании языка, особенно важны для младенца, поскольку они могут переваривать жир молока уже в желудке благодаря ферменту слюны, проглоченному одновременно с молоком.

Выделение слюны регулируется исключительно ЦНС. Стимуляция ее обеспечивается рефлекторно под влиянием запаха и вкуса пищи. Все большие слюнные железы человека иннервируются как симпатической,так и парасимпатической нервной системой. В зависимости от количеств медиаторов, ацетилхолина (M_1-холинорецепторы) и норадреналина (β_2-адренорецепторы), состав слюны меняется вблизи клеток ацинуса. У

человека симпатические волокна вызывают секрецию более тягучей слюны, бедной водой, чем при стимуляции парасимпатической системы. Физиологический смысл такой двойной иннервации, а также различия в составе слюны пока не известны. Ацетилхолин кроме того вызывает (через M_3-холинорецепторы) сокращение *миоэпителиальных клеток* вокруг ацинуса (рис. 10-2 В), в результате чего содержимое ацинуса выдавливается в проток железы. Также ацетилхолин способствует образованию калликреинов, которые высвобождают *брадикинин* из кининогена плазмы крови. Брадикинин обладает сосудорасширяющим действием. Расширение сосудов усиливает выделение слюны.

Рис. 10-2. Слюна и ее образование.

А - осмоляльность и состав слюны зависят от скорости тока слюны. Б - два этапа образования слюны. В - миоэпителиальные клетки в слюнной железе. Можно предположить, что миоэпителиальные клетки предохраняют дольки от расширения и разрыва, которые могут быть вызнаны высоким давлением в них в результате секреции. В системе протока они могут выполнять функцию, направленную на сокращение или на расширение просвета протока



Желудок

Стенка желудка, показанная на его срезе (рис. 10-3 Б) образована четырьмя оболочками: слизистой, подслизистой, мышечной, серозной. Слизистая оболочка образует продольные складки и состоит из трех слоев: эпителиального слоя, собственной пластинки, мышечной пластинки. Рассмотрим все оболочки и слои.

Эпителиальный слой слизистой оболочки представлен однослойным цилиндрическим железистым эпителием. Он образован железистыми эпителиоцитами - *мукоцитами,* секретирующими слизь. Слизь формирует непрерывный слой толщиной до 0,5 мкм, являясь важным фактором защиты слизистой желудка.

Собственная пластинка слизистой оболочки образована рыхлой волокнистой соединительной тканью. В ней находятся мелкие кровеносные и лимфатические сосуды, нервные стволы, лимфоидные узлы. Основными структурами собственной пластинки являются железы.

Мышечная пластинка слизистой оболочки состоит из трех слоев гладкой мышечной ткани: внутреннего и наружного циркулярных; среднего продольного.

Подслизистая оболочка образована рыхлой волокнистой неоформленной соединительной тканью, содержит артериальное и венозное сплетения, ганглии подслизистого нервного сплетения Мейснера. В некоторых случаях здесь могут располагаться крупные лимфоидные фолликулы.

Мышечная оболочка образована тремя слоями гладкой мышечной ткани: внутренний косой, средний циркулярный, наружный продольный. В пилорическом отделе желудка циркулярный слой достигает максимального развития, формируя пилорический сфинктер.

Серозная оболочка образована двумя слоями: слоем рыхлой волокнистой неоформленной соединительной ткани и лежащим на нем мезотелием.

Все железы желудка, которые являются основными структурами собственной пластинки - простые трубчатые железы. Они открываются в желудочные ямки и состоят из трех частей: *дна, тела* и *шейки* (рис. 10-3 В). В зависимости от локализации железы делятся на кардиальные, главные (или фундальные) ипилоричекие. Строение и клеточный состав этих желез неодинаковы. В количественном отношении преобладают главные железы. Они являются наиболее слаборазветвленными из всех желез желудка. На рис. 10-3 В представлена простая трубчатая железа тела желудка. Клеточный состав этих желез включает (1) поверхностные эпителиальные клетки, (2) слизистые клетки шейки железы (или добавочные), (3) регенеративные клетки,

(4) париетальные клетки (или обкладочные клетки),

(5) главные клетки и (6) эндокринные клетки. Таким образом, основная поверхность желудка покрыта однослойным высокопризматическим эпителием, который прерывается многочисленными ямками - местами выхода протоков желез желудка (рис. 10-3 Б).

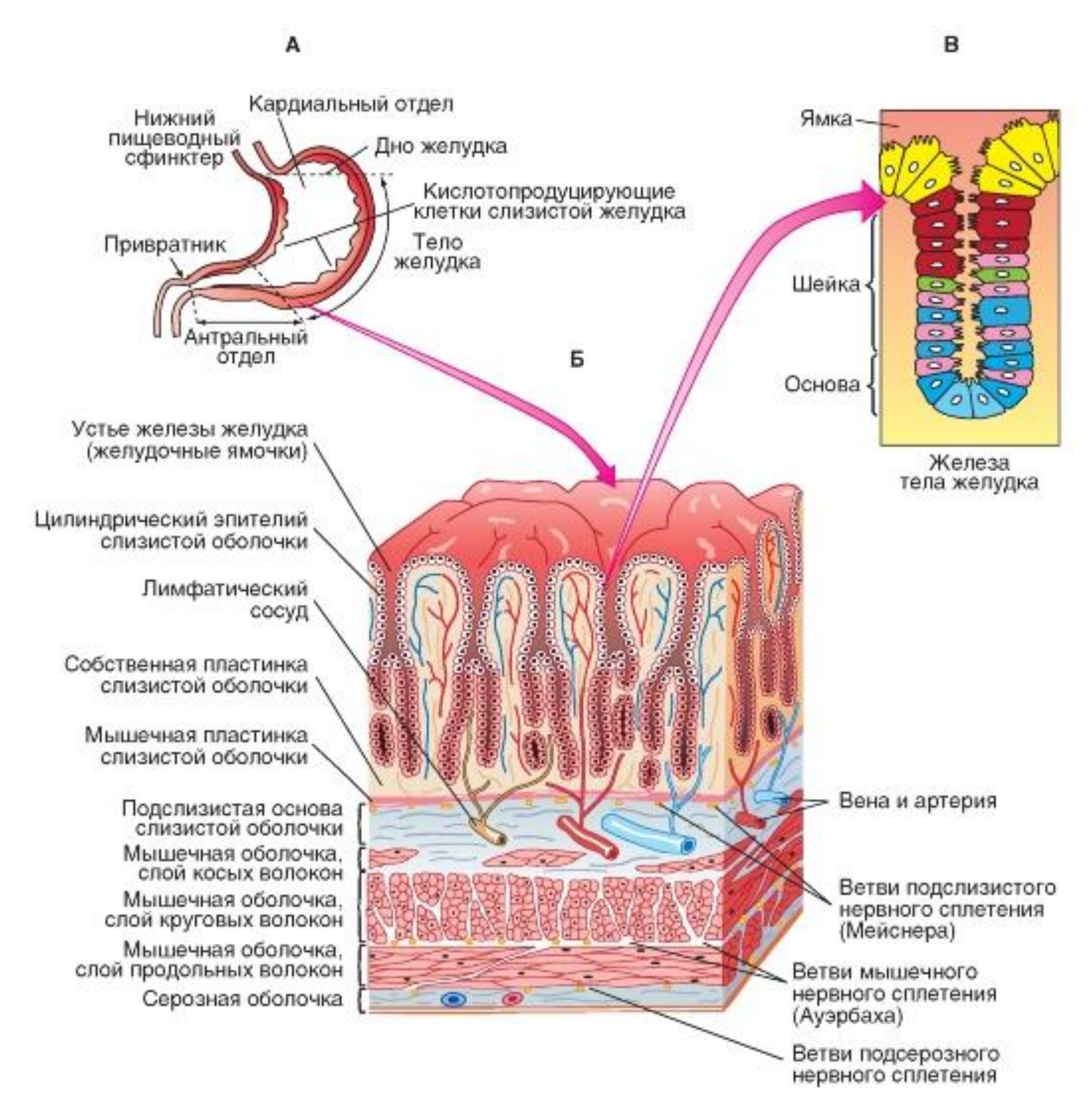
Артерии, проходят через серозную и мышечную оболочки, отдавая им мелкие ветви, распадающиеся до капилляров. Основные стволы образуют сплетения. Самое мощное сплетение - подслизистое. От него отходят мелкие артерии в собственную пластинку, где образуют слизистое сплетение. От последнего отходят капилляры, оплетающие железы и питающие покровный эпителий. Капилляры сливаются в крупные звездчатые вены. Вены образуют сплетение слизистой оболочки, а затем подслизистое венозное сплетение (рис. 10-3 Б).

Лимфатическая система желудка берет начало от слепо начинающихся прямо под эпителием и вокруг желез лимфокапилляров слизистой оболочки. Капилляры сливаются в подслизистое лимфатическое сплетение. Отходящие от него лимфатические сосуды проходят мышечную оболочку, принимая в себя сосуды из лежащих между мышечными слоями сплетений.

Рис. 10-3. Анатомические и функциональные отделы желудка.

А - функционально желудок разделяют на проксимальный отдел (тоническое сокращение: функция хранения пищи) и дистальный отдел (функция перемешивания и

переработки). Перистальтические волны дистального отдела желудка начинаются в области желудка, содержащей клетки гладкой мускулатуры, мембранный потенциал которых колеблется с наибольшей частотой. Клетки этой области являются водителями ритма желудка. Схема анатомического строения желудка, к которому подходит пищевод, представлена на рис. 10-3 А. Желудок включает в себя несколько отделов - кардиальный отдел желудка, дно желудка, тело желудка с пейсмейкерной зоной, антральный отдел желудка, привратник. Далее начинается двенадцатиперстная кишка. Желудок можно также разделить на проксимальный отдел желудка и дистальный отдел желудка. Б - разрез стенки желудка. В - трубчатая железа тела желудка



Клетки трубчатой железы желудка

На рис. 10-4 Б показана трубчатая железа тела желудка, а на вставке (рис. 10-4 А) вынесены ее слои, обозначенные на панели. Рис. 10-4 Б демонстрирует клетки, входящие в состав простой трубчатой железы тела желудка. Среди этих клеток мы уделяем внимание основным, играющим выраженную роль в физиологии желудка. Это, прежде всего, париетальные клетки, или обкладочные клетки (рис. 10-4 В). Основная роль этих клеток - выделение соляной кислоты.

Активированные обкладочные клетки выделяют большие количества изотоничной жидкости, которая содержит соляную кислоту в концентрации до 150 ммоль; активация сопровождается выраженными морфологическими изменениями обкладочных клеток (рис. 10-4 В). Слабо активированная клетка обладает сетью узких,

разветвленных канальцев (диаметр просвета - около 1 мкм), которые открываются в просвет железы. Кроме того, в слое цитоплазмы, граничащем с просветом канальца, наблюдается большое количество тубуловезикул. В мембрану тубуловезикул встроены K^+/H^+-АТФаза и ионные K^+- и Cl^-- каналы.При сильной активации клетки тубуловезикулы встраиваются в мембрану канальцев. Таким образом значительно увеличивается поверхность мембраны канальцев и в нее встраиваются необходимые для секреции HCl транспортные белки (K^+/H^+-АТФаза) и ионные каналы для K^+ и Cl^- (рис. 10-4 Г). При снижении уровня активации клетки тубуловезикулярная мембрана отщепляется от мембраны канальца и сохраняется в везикулах.

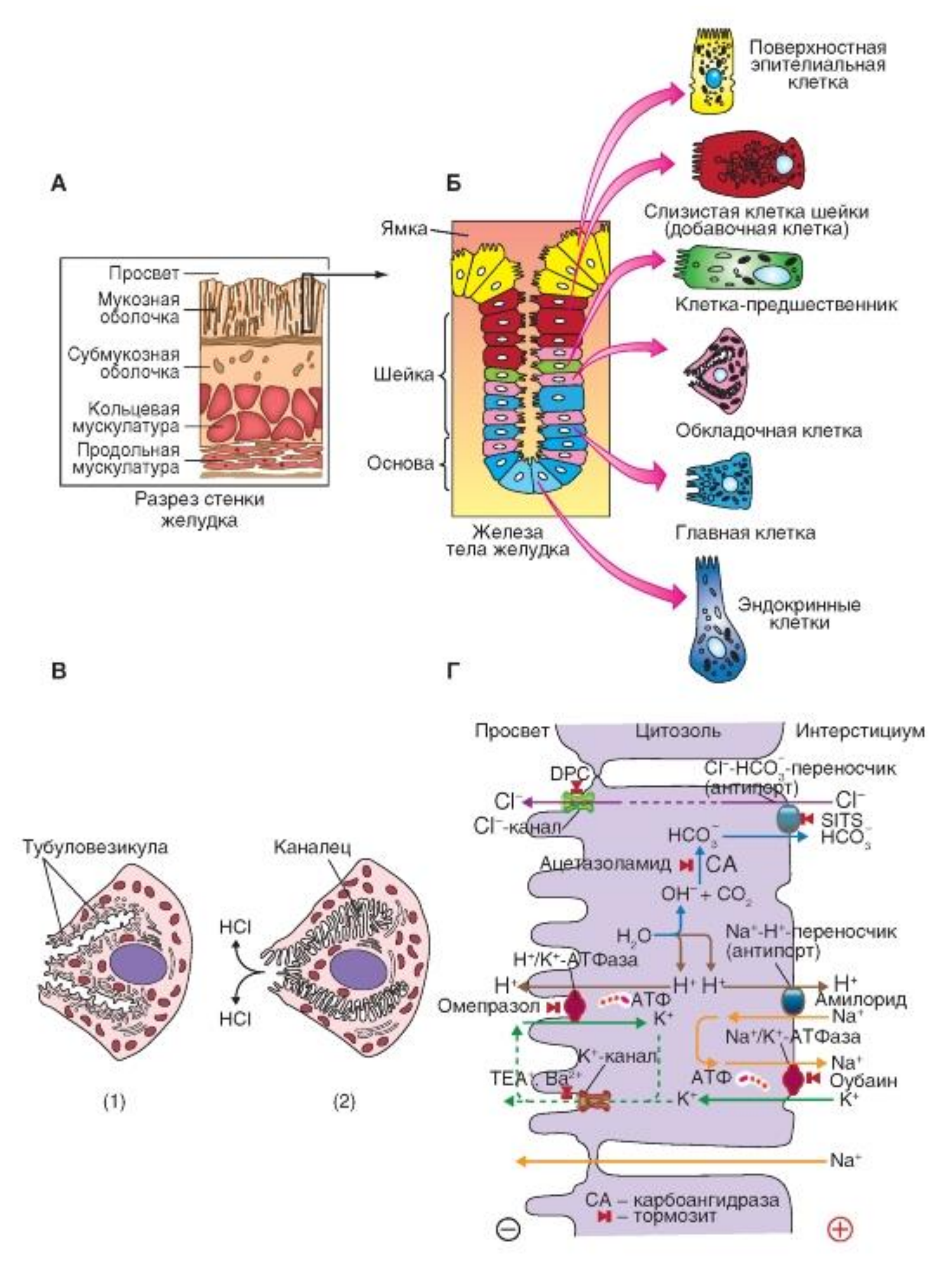
Механизм HCl-секреции сам по себе необычен (рис. 10-4 Г), поскольку он осуществляется H^+-(и K^+)-транспортирующей АТФазой в люминальной (канальцевой) мембране, а не так как это часто встречается во всем организме - с помощью Na^+/K^+-АТФазы базолатеральной мембраны. Na^+/K^+-АТФаза обкладочных клеток обеспечивает постоянство внутренней среды клетки: в частности, способствует клеточному накоплению K^+. Соляная кислота нейтрализуется, так называемыми, антацидами. Кроме того секреция HCl может затормаживаться за счет блокады ранитидином H_2-рецепторов *(Histamine$_2$-receptors)* обкладочных клеток или торможения активности H^+/K^+-АТФазы *омепразолом.*

Главные клетки выделяют эндопептидазы. Пепсин - протеолитический фермент - выделяется главными клетками желез желудка человека в неактивной форме (пепсиноген). Активация пепсиногена осуществляется аутокаталитически: вначале от молекулы пепсиногена в присутствии соляной кислоты ($pH<3$) отщепляется пептидная цепочка длиной около 45 аминокислот и образуется активный пепсин, который способствует активации других молекул. Активация пепсиногена поддерживает стимуляцию обкладочных клеток, выделяющих HCl. Встречающийся в желудочном соке маленького ребенка гастриксин (= пепсин С)соответствует *лабферменту* (химозин, реннин) теленка. Он расщепляет определенную молекулярную связь между фенилаланином и метионинон (Phe-Met-связь) в *казеиногене* (растворимый белок молока), благодаря чему этот белок превращается в нерастворимый, но лучше перевариваемый казеин («свертывание» молока).

Рис. 10-4. Клеточное строение простой трубчатой железы тела желудка и функции основных клеток, определяющих ее строение.

А - трубчатая железа тела желудка. Обычно 5-7 таких желез вливается в ямку на поверхности слизистой оболочки желудка. Б - клетки, входящие в состав простой трубчатой железы тела желудка. В - обкладочные клетки в покое (1) и при активации (2). Г - секреция HCl обкладочными клетками. В секреции HCl можно обнаружить два компонента: первый компонент (не подвержен стимуляции) связан с активностью Na^+/К+-АТФазы, локализованной в базолатеральной мембране; второй компонент (подвержен стимуляции) обеспечивается H^+/K^+-АТФазой. 1. Na^+/K^+-АТФаза поддерживает в клетке высокую концентрацию ионов K^+, которые могут выходить из клетки через каналы в полость желудка. Одновременно Na^+/K^+-АТФаза способствует выведению Na^+ из клетки, который накапливается в клетке в результате работы белка-переносчика, обеспечивающего по механизму вторичного активного транспорта обмен Na^+/H^+ (антипорт). На каждый выведенный ион H^+ в клетке остается один ОН-ион, который взаимодействует с CO_2 с образованием HCO_3^-. Катализатором этой реакции является карбоангидраза. HCO_3^- выходит из клетки через базолатеральную мембрану в обмен на Cl^-, который затем секретируется в полость желудка (через Cl^--каналы апикальной мембраны). 2. На люминальной мембране H^+/ K^+-АТФаза обеспечивает обмен ионов K^+ на ионы H^+, которые выходят в полость желудка, которая обогащается HCl. На каждый выделенный ион H^+ и в данном случае с противоположной стороны (через базолатеральную мембрану) клетку покидает один анион HCO_3^-. Ионы К+ накапливаются в клетке, выходят в полость желудка через K^+-каналы апикальной мембры и затем снова

попадают в клетку в результате работы H^+/K^+-АТФазы (циркуляция K^+ через апикальную мембрану)



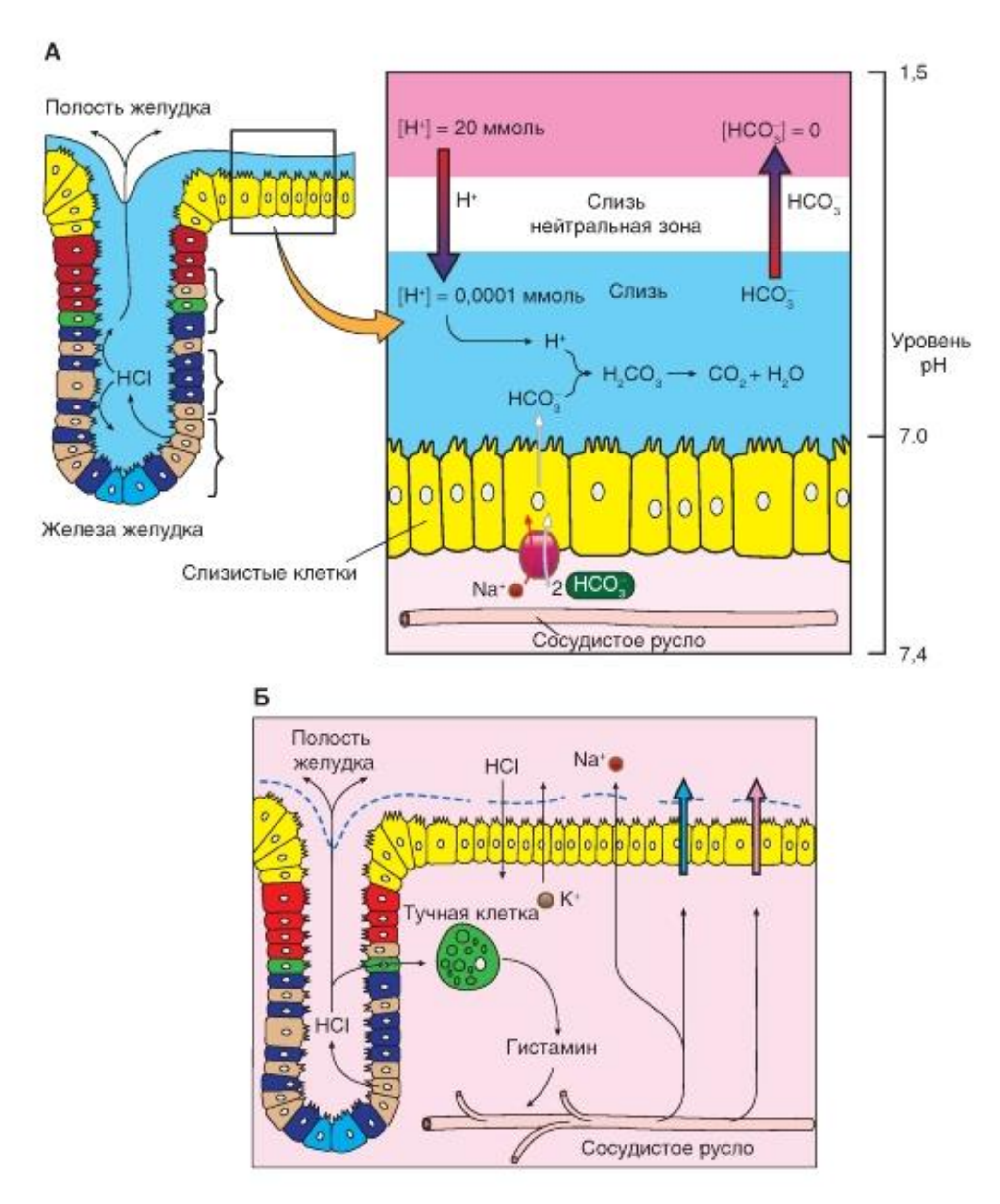
Защита от самопереваривания стенки желудка

Целостности эпителия желудка прежде всего угрожает протеолитическое действие пепсина в присутствии соляной кислоты. От такого самопереваривания желудок защищает толстый слой тягучей слизи, которая выделяется эпителием стенки желудка, добавочными клетками желез дна и тела желудка, а также кардиальными и пилорическими железами (рис. 10-5 А). Хотя пепсин и может расщеплять муцины слизи в присутствии соляной кислоты, большей частью это ограничивается самым верхним слоем слизи, поскольку более глубокие слои содержат бикарбонат, который выделяется клетками эпителия и способствует нейтрализации соляной кислоты. Таким образом, через

слой слизи существует H^+-градиент: от более кислого в полости желудка до щелочного на поверхности эпителия (рис. 10-5 Б).

Повреждение эпителия желудка необязательно ведет к серьезным последствиям при условии, что дефект будет быстро устранен. В действительности, такие повреждения эпителия встречаются достаточно часто; однако они быстро устраняются за счет того, что соседние клетки распластываются, мигрируют в боковом направлении и закрывают дефект. Вслед за этим встраиваются новые клетки, образующиеся в результате митотического деления.

Рис. 10-5. Самозащита стенки желудка от переваривания благодаря секреции слизи и бикарбоната



Структура стенки тонкой кишки

Тонкий кишечник состоит из трех отделов - двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишок.

Стенка тонких кишок состоит из различных слоев (рис. 10-6). В целом, снаружи под серозной оболочкойпроходит внешняя мышечная оболочка, которая состоит из наружного продольного мышечного слоя ивнутреннего кольцевого мышечного слоя, и

самым внутренним является мышечная пластинка слизистой оболочки, которая отделяет субмукозный слой от мукозного. Гладкая мускулатура кишечника состоит из маленьких, веретенообразных клеток, формирующих пучки и образующих поперечные связи с соседними пучками. Внутри одного пучка клетки соединены друг с другом как механически, так и электрически. Благодаря таким электрическим контактам потенциалы действия распространяются (через межклеточные щелевые контакты: *gap junctions)* на весь пучок (а не лишь на отдельные мышечные клетки).

Мышцы внешнего слоя продольной мускулатуры обеспечивают сокращение стенки кишечника. В результате стенка кишечника смещается относительно химуса (пищевой кашицы), что способствует лучшему перемешиванию химуса с пищеварительными соками. Кольцевая мускулатура сужает просвет кишечника, а мышечная пластинка слизистой оболочки *(Lamina muscularis mucosae)* обеспечивает движение ворсинок. Нервную систему желудочнокишечного тракта (гастроэнтеральную нервную систему) образуют два нервных сплетения: межмышечное нервное сплетение и подслизистое нервное сплетение. ЦНС способна оказывать влияние на работу нервной системы желудочно-кишечного тракта через симпатические и парасимпатические нервы, которые подходят к нервным сплетениям пищевой трубки. В нервных сплетениях начинаются афферентные висцеральные волокна, которые передают нервные импульсы в ЦНС. (Подобное устройство стенки наблюдается также в пищеводе, желудке, толстом кишечнике и прямой кишке). Для ускорения реабсорбции поверхность слизистой оболочки тонкого кишечника увеличена за счет складок, ворсинок и щеточной каемки.

Внутренняя поверхность тонкой кишки имеет характерный рельеф благодаря наличию ряда образований -циркулярных складок Керкринга, ворсинок и крипт (кишечные железы Либеркюна). Эти структуры увеличивают общую поверхность тонкого кишечника, что способствует выполнению его основных функций пищеварения. Кишечные ворсинки и крипты являются основными структурно-функциональными единицами слизистой оболочки тонкого кишечника.

Слизистая (или мукозная оболочка) состоит из трех слоев - эпителиального, собственной пластинки и мышечной пластинки слизистой оболочки (рис. 10-6 А). Эпителиальный слой представлен однослойным цилиндрическим каемчатым эпителием. В ворсинках и криптах он представлен разными видами клеток.Эпителий ворсинок составлен четырьмя типами клеток - *главными клетками, бокаловидными клетками, эндокринными клетками* и *клетками Панета.* Эпителий крипт - пять видов (рис. 10-6 В, Г).

У каемчатых энтероцитов эпителия ворсинок мембрана формирует микроворсинки, покрытые гликокаликсом, а он адсорбирует ферменты, участвующие в пристеночном пищеварении. За счет микроворсинок поверхность всасывания увеличивается в 40 раз.

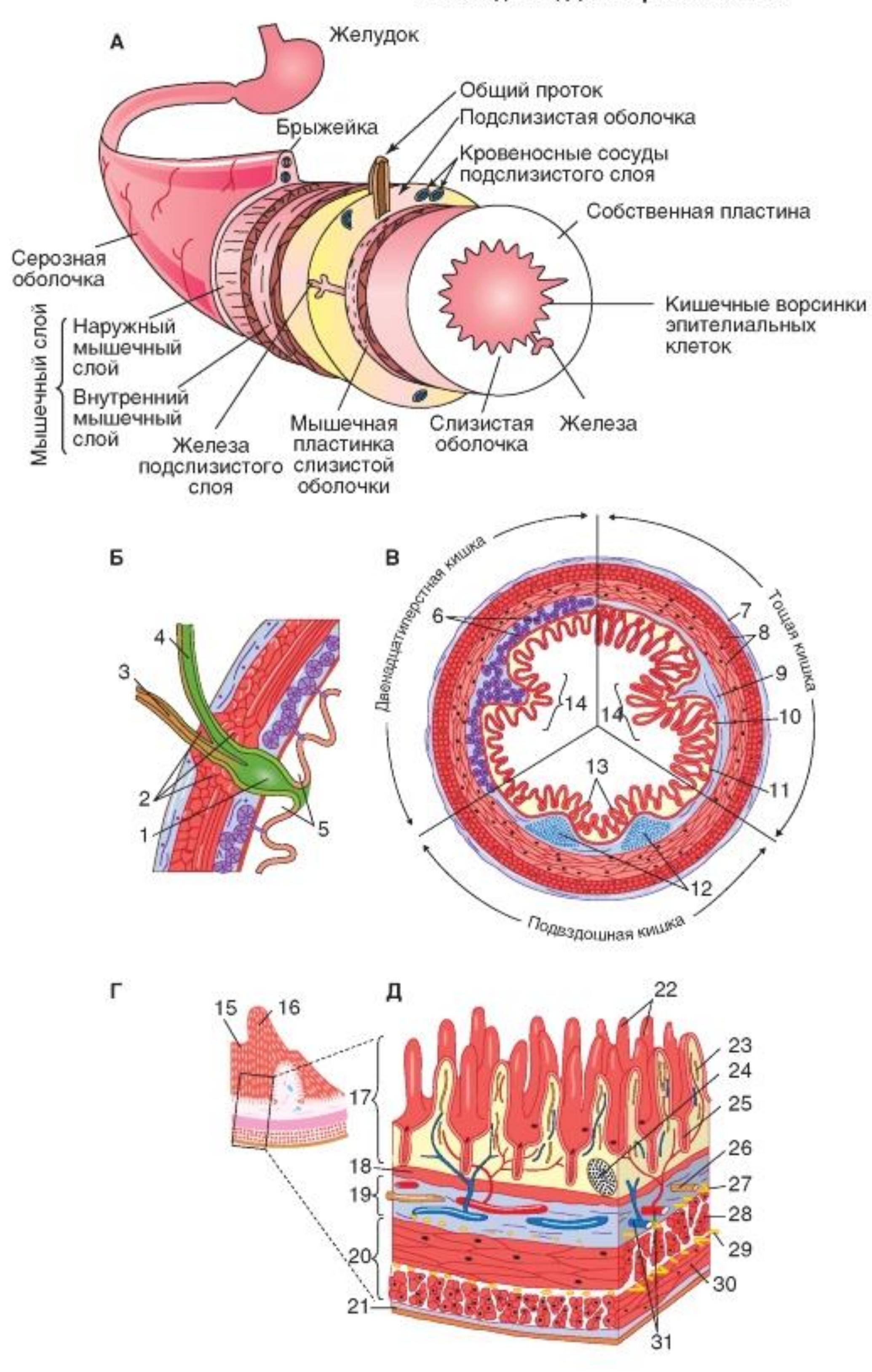
Бокаловидные энтероциты эпителия ворсинок - одноклеточные слизистые железы. Они вырабатывают углеводно-протеидные комплексы - муцины, выполняющие защитную функцию и способствующие продвижению компонентов пищи в кишечнике.

Рис. 10-6. Строение стенки тонкого кишечника.

А - строение двенадцатиперстной кишки. Б - строение большого сосочка двенадцатиперстной кишки:

1. Большой сосочек двенадцатиперстной кишки. 2. Ампула протока. 3. Сфинктеры протоков. 4. Панкреатический проток. 5. Общий желчный проток. В - строение различных отделов тонкой кишки: 6. Железы двенадцатиперстной кишки (Бруннеровы железы). 7. Серозная оболочка. 8. Наружный продольный и внутренний круговой слои мышечной оболочки. 9. Подслизистая основа. 10. Слизистая оболочка.

11. Собственная пластинка слизистой оболочки с гладкими мышечными клетками. 12. Групповые лимфоидные узелки (лимфоидные бляшки, Пейеровы бляшки). 13. Ворсинки. 14. Складки. Г - строение стенки тонкой кишки: 15. Ворсинки. 16. Круговая складка. Д - ворсинки и крипты слизистой оболочки тонкой кишки: 17. Слизистая оболочка. 18. Собственная пластинка слизистой оболочки с гладкими мышечными клетками. 19. Подслизистая основа. 20. Наружный продольный и внутренний круговой слои мышечной оболочки. 21. Серозная оболочка. 22. Ворсинки. 23. Центральный млечный синус. 24. Одиночный лимфоидный узелок. 25. Кишечная железа (Либеркюнова железа). 26. Лимфатический сосуд. 27. Подслизистое нервное сплетение. 28. Внутренний круговой слой мышечной оболочки. 29. Мышечное нервное сплетение. 30. Наружный продольный слой мышечной оболочки. 31. Артерия (красного цвета) и вена (синего цвета) подслизистого слоя



Функциональная морфология слизистой оболочки тонкого кишечника

Три отдела тонкой кишки имеют следующие различия: у двенадцатиперстной кишки имеются большие сосочки - дуоденальные железы, различна высота ворсинок, которая нарастает от двенадцатиперстной кишки к подвздошной, различна их ширина (более широкие - в двенадцатиперстной кишке), и количество (наибольшее количество в двенадцатиперстной кишке). Эти отличия показаны на рис. 10-7 Б. Далее, в подвздошной

кишке находятся групповые лимфоидные фолликулы (пейеровы бляшки). Но они иногда могут обнаруживаться и в двенадцатиперстной кишке.

Ворсинки - пальцевидные выпячивания слизистой оболочки в просвет кишечника. Они содержат кровеносные и лимфатические капилляры. Ворсинки способны активно сокращаться за счет компонентов мышечной пластинки. Это способствует всасыванию химуса (насосная функция ворсинки).

Складки Керкринга (рис. 10-7 Г) образуются за счет выпячивания слизистой и подслизистой оболочек в просвет кишки.

Крипты - это углубления эпителия в собственную пластинку слизистой. Их часто расценивают как железы (железы Либеркюна) (рис. 10-7 В).

Тонкий кишечник является главным местом переваривания и реабсорбции. Большинство встречающихся в просвете кишечника ферментов синтезируется в поджелудочной железе. Сам тонкий кишечник выделяет около 3 л богатой муцинами жидкости.

Для слизистой кишечника характерно наличие кишечных ворсинок *(Villi intestinalis),* которые увеличивают поверхность слизистой оболочки в 7-14 раз. Эпителий ворсинок переходит в секреторные крипты Либеркюна. Крипты лежат у основания ворсинок и открываются в направлении просвета кишечника. Наконец, каждая эпителиальная клетка на апикальной мембране несет щеточную каемку (микроворсинки), которая увеличивает поверхность слизистой оболочки кишечника в 15-40 раз.

Митотическое деление происходит в глубине крипт; дочерние клетки мигрируют к вершине ворсинки. Все клетки, за исключением клеток Панета (обеспечивающих антибактериальную защиту), принимают участие в этой миграции. Весь эпителий полностью обновляется в течении 5-6 дней.

Эпителий тонкого кишечника покрыт слоем гелеобразной слизи, которая образуется бокаловидными клетками крипт и ворсинок. Когда открывается сфинктер привратника, выход химуса в двенадцатиперстную кишку запускает повышенную секрецию слизи железами Бруннера. Переход химуса в двенадцатиперстную кишку вызывает выделение в кровь гормонов *секретина* и холецистокинина. Секретин запускает в эпителии протока поджелудочной железы секрецию щелочного сока, что необходимо также для защиты слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки от агрессивного сока желудка.

Около 95% эпителия ворсинок заняты столбообразными главными клетками. Хотя их главной задачей является реабсорбция, они представляют собой важнейшие источники пищеварительных ферментов, которые локализованы либо в цитоплазме (амино- и дипептидазы) или в мембране щеточной каемки: лактаза, сахараза-изомальтаза, амино- и эндопептидазы. Эти ферменты щеточной каемки являются интегральными белками мембраны, причем часть их полипептидной цепочки вместе с каталитическим центром направлена в просвет кишечника, поэтому ферменты могут подвергать гидролизу вещества в полости пищеварительной трубки. Их секреция в просвет в данном случае оказывается не нужной (пристеночное пищеварение). Цитозольные ферменты эпителиальных клеток принимают участие в процессах переваривания, когда они расщепляют реабсорбированные клеткой белки (внутриклеточное пищеварение), или когда содержащие их клетки эпителия гибнут, отторгаются в просвет и там разрушаются, выделяя ферменты (полостное пищеварение).

Которая увеличивает поверхность слизистой оболочки кишечника в 15-40 раз.

Митотическое деление происходит в глубине крипт; дочерние клетки мигрируют к вершине ворсинки. Все клетки, за исключением клеток Панета (обеспечивающих

антибактериальную защиту), принимают участие в этой миграции. Весь эпителий полностью обновляется в течении 5-6 дней.

Эпителий тонкого кишечника покрыт слоем гелеобразной слизи, которая образуется бокаловидными клетками крипт и ворсинок. Когда открывается сфинктер привратника, выход химуса в двенадцатиперстную кишку запускает повышенную секрецию слизи железами Бруннера. Переход химуса в двенадцатиперстную кишку вызывает выделение в кровь гормонов *секретина* и холецистокинина. Секретин запускает в эпителии протока поджелудочной железы секрецию щелочного сока, что необходимо также для защиты слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки от агрессивного сока желудка.

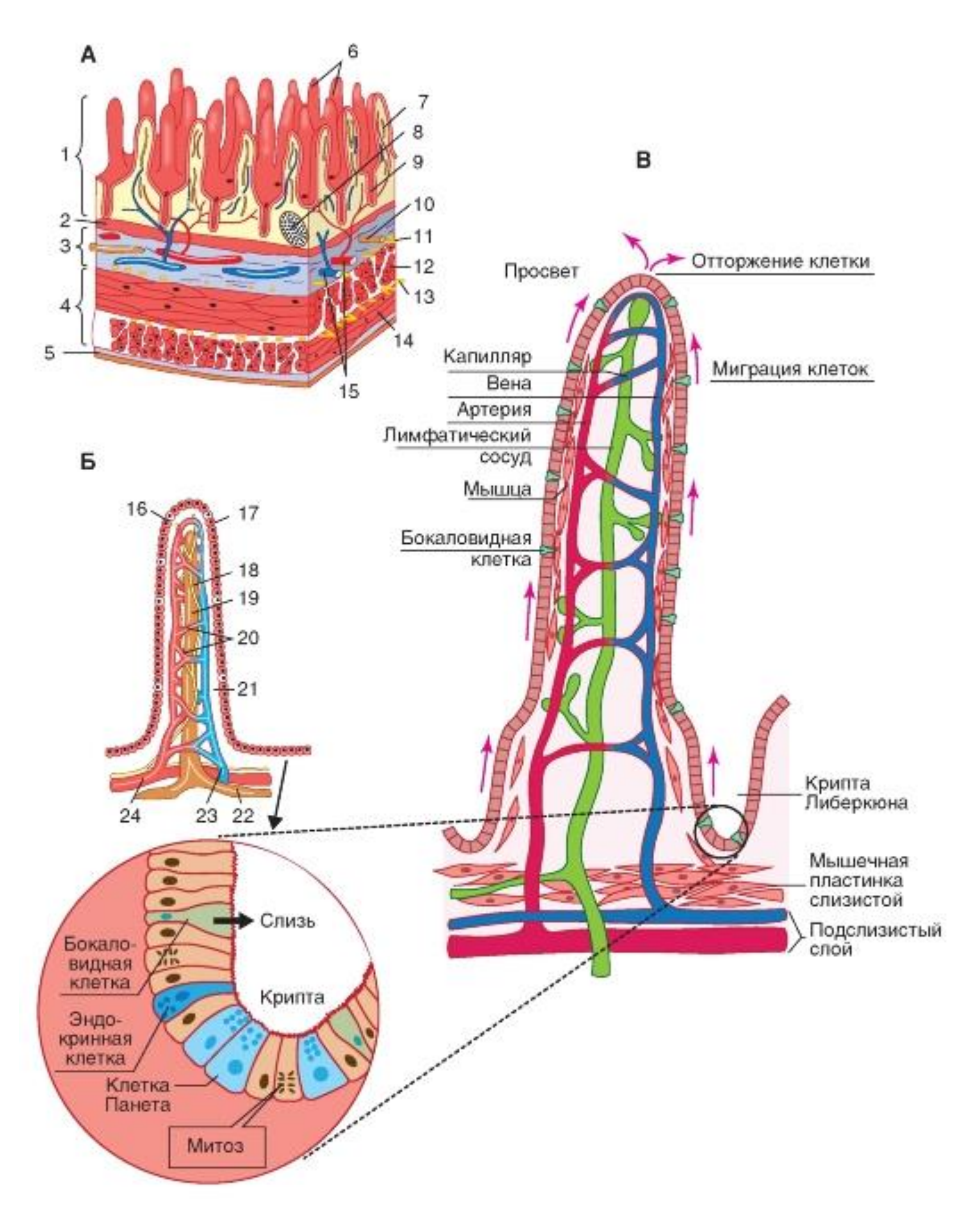
Около 95% эпителия ворсинок заняты столбообразными главными клетками. Хотя их главной задачей является реабсорбция, они представляют собой важнейшие источники пищеварительных ферментов, которые локализованы либо в цитоплазме (амино- и дипептидазы) или в мембране щеточной каемки: лактаза, сахараза-изомальтаза, амино- и эндопептидазы. Эти ферменты щеточной каемки являются интегральными белками мембраны, причем часть их полипептидной цепочки вместе с каталитическим центром направлена в просвет кишечника, поэтому ферменты могут подвергать гидролизу вещества в полости пищеварительной трубки. Их секреция в просвет в данном случае оказывается не нужной (пристеночное пищеварение). Цитозольные ферменты эпителиальных клеток принимают участие в процессах переваривания, когда они расщепляют реабсорбированные клеткой белки (внутриклеточное пищеварение), или когда содержащие их клетки эпителия гибнут, отторгаются в просвет и там разрушаются, выделяя ферменты (полостное пищеварение).

Рис. 10-7. Гистология различных отделов тонкой кишки - двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишок.

А - ворсинки и крипты слизистой оболочки тонкой кишки: 1. Слизистая оболочка. 2. Собственная пластинка слизистой оболочки с гладкими мышечными клетками. 3. Подслизистая основа. 4. Наружный продольный и внутренний круговой слои мышечной оболочки. 5. Серозная оболочка. 6. Ворсинки. 7. Центральный млечный синус. 8. Одиночный лимфоидный узелок. 9. Кишечная железа (Либеркюнова железа). 10. Лимфатический сосуд. 11. Подслизистое нервное сплетение. 12. Внутренний круговой слой мышечной оболочки. 13. Мышечное нервное сплетение. 14. Наружный продольный слой мышечной оболочки.

15. Артерия (красного цвета) и вена (синего цвета) подслизистого слоя. Б, В - строение ворсинки:

16. Бокаловидная клетка (одноклеточная железа). 17. Клетки призматического эпителия. 18. Нервное волокно. 19. Центральный млечный синус. 20. Микрогемациркуляторное русло ворсинки, сеть кровеносных капилляров. 21. Собственная пластинка слизистой оболочки. 22. Лимфатический сосуд. 23. Венула. 24. Артериола



Тонкая кишка

Слизистая (или мукозная оболочка) состоит из трех слоев - эпителиального, собственной пластинки и мышечной пластинки слизистой оболочки (рис. 10-8). Эпителиальный слой представлен однослойным цилиндрическим каемчатым эпителием. Эпителий содержит пять основных популяций клеток: столбчатые эпителиоциты, бокаловидные экзокриноциты, клетки Панета, или экзокриноциты с ацидофильными гранулами, эндокриноциты или К-клетки (клетки Кульчицкого), а также М-клетки (с микроскладками), являющиеся модификацией столбчатых эпителиоцитов.

Эпителием покрыты ворсинки и соседствующие с ними крипты. Он большей частью состоит из реабсорбирующих клеток, которые на люминальной мембране несут щеточную каемку. Между ними разбросаны бокаловидные клетки, образующие слизь, а также клетки Панета и различные эндокринные клетки. Клетки эпителия образуются в результате деления эпителия крипт, откуда они мигрируют 1-2 дня в направлении кончика ворсинки и там отторгаются.

В ворсинках и криптах он представлен разными видами клеток. Эпителий ворсинок составлен четырьмя типами клеток - главными клетками, бокаловидными клетками, эндокринными клетками и клетками Панета.Эпителий крипт - пять видов.

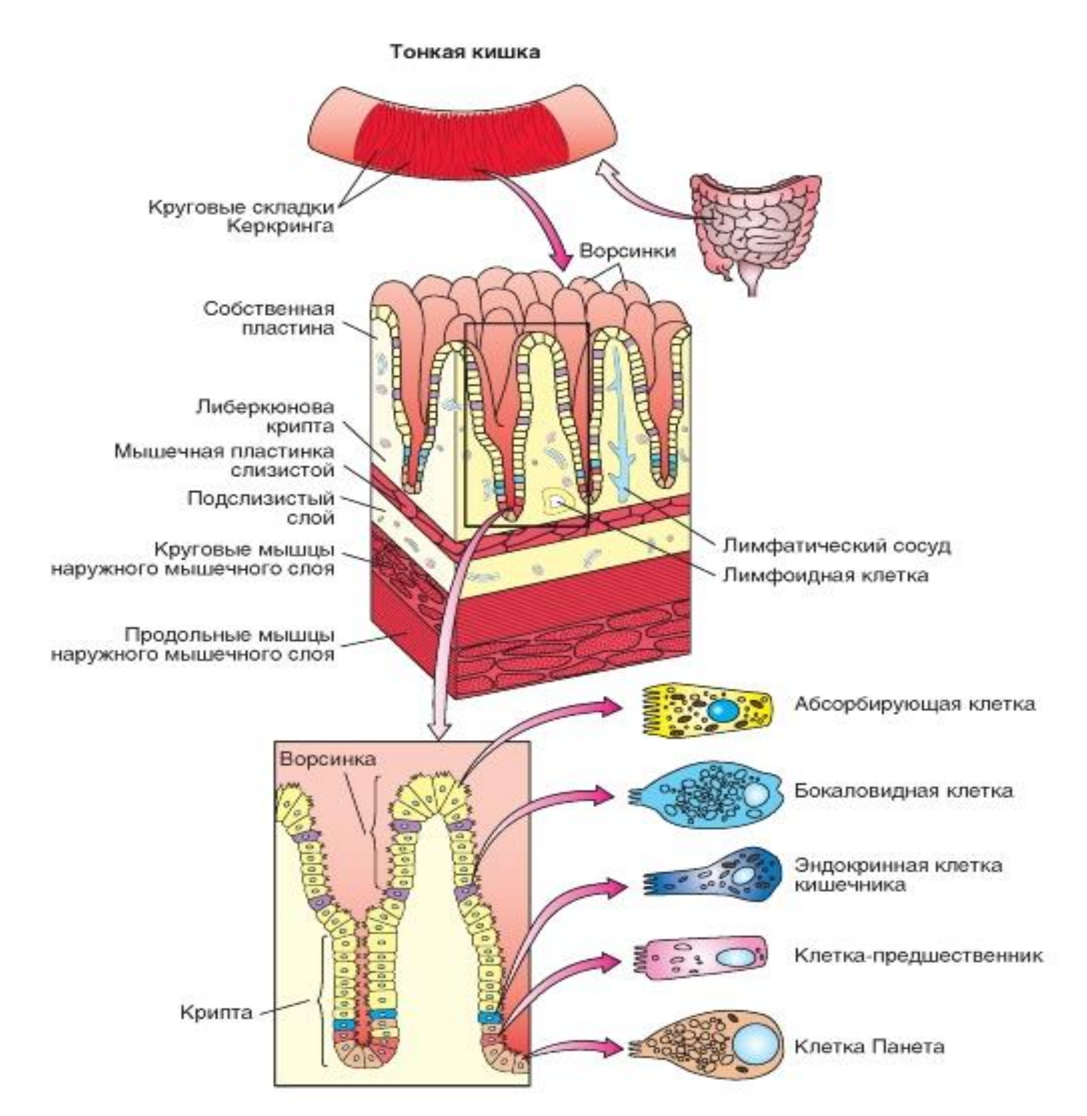
Основной вид клеток эпителия ворсинок - каемчатые энтероциты. У каемчатых энтероцитов

эпителия ворсинок мембрана формирует микроворсинки, покрытые гликокаликсом, а он адсорбирует ферменты, участвующие в пристеночном пищеварении. За счет микроворсинок поверхность всасывания увеличивается в 40 раз.

М-клетки (клетки с микроскладками) являются разновидностью энтероцитов.

Бокаловидные энтероциты эпителия ворсинок - одноклеточные слизистые железы. Они вырабатывают углеводно-протеидные комплексы - муцины, выполняющие защитную функцию и способствующие продвижению компонентов пищи в кишечнике.

Рис. 10-8. Морфогистологическое строение ворсинки и крипты тонкого кишечника



Толстая кишка

Толстая кишка состоит из слизистой, подслизистой, мышечной и серозной оболочек.

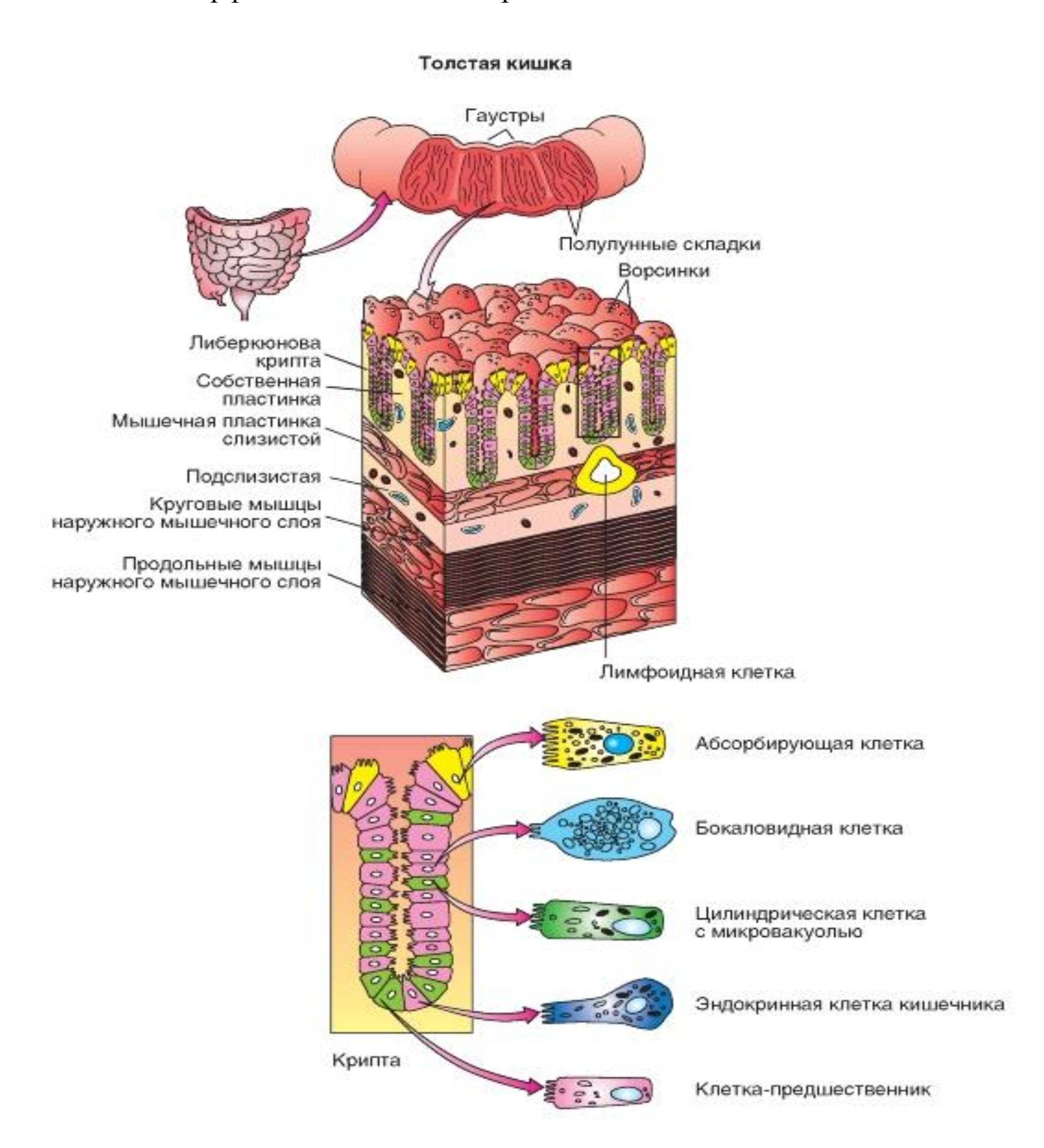
Слизистая оболочка формирует рельеф толстой кишки - складки и крипты. Ворсинки в толстой кишке отсутствуют. Эпителий слизистой оболочки однослойный цилиндрический каемчатый, и содержит те же клетки, что и эпителий крипт тонкой кишки - каемчатые, бокаловидные эндокринные, бескаемчатые, клетки Панета (рис. 10-9).

Подслизистая оболочка образована рыхлой волокнистой соединительной тканью.

Мышечная оболочка имеет два слоя. Внутренний циркулярный слой и наружный продольный слой. Продольный слой не сплошной, а образует три продольные ленты. Они короче кишки и поэтому кишка собрана в «гармошку». Серозная оболочка состоит из рыхлой волокнистой соединительной ткани и мезотелия и имеет выпячивания, содержащие жировую ткань.

Основные отличия стенки толстой кишки (рис. 10-9) от тонкой (рис. 10-8) - это: 1) отсутствие в рельефе слизистой оболочки ворсинок. Причем крипты имеют большую, чем в тонкой кишке, глубину; 2) наличие в эпителии большого числа бокаловидных клеток и лимфоцитов; 3) наличие большого числа одиночных лимфоидных узелков и отсутствие пейеровых бляшек в собственной пластинке; 4) продольный слой не сплошной, а формирует три ленты; 5) наличие выпячиваний; 6) наличие жировых привесок в серозной оболочке.

Рис. 10-9. Морфогистологическое строение толстого кишечника



Электрическая активность мышечных клеток желудка и кишечника

Гладкая мускулатура кишечника состоит из маленьких, веретенообразных клеток, формирующих пучки и образующих поперечные связи с соседними пучками. Внутри

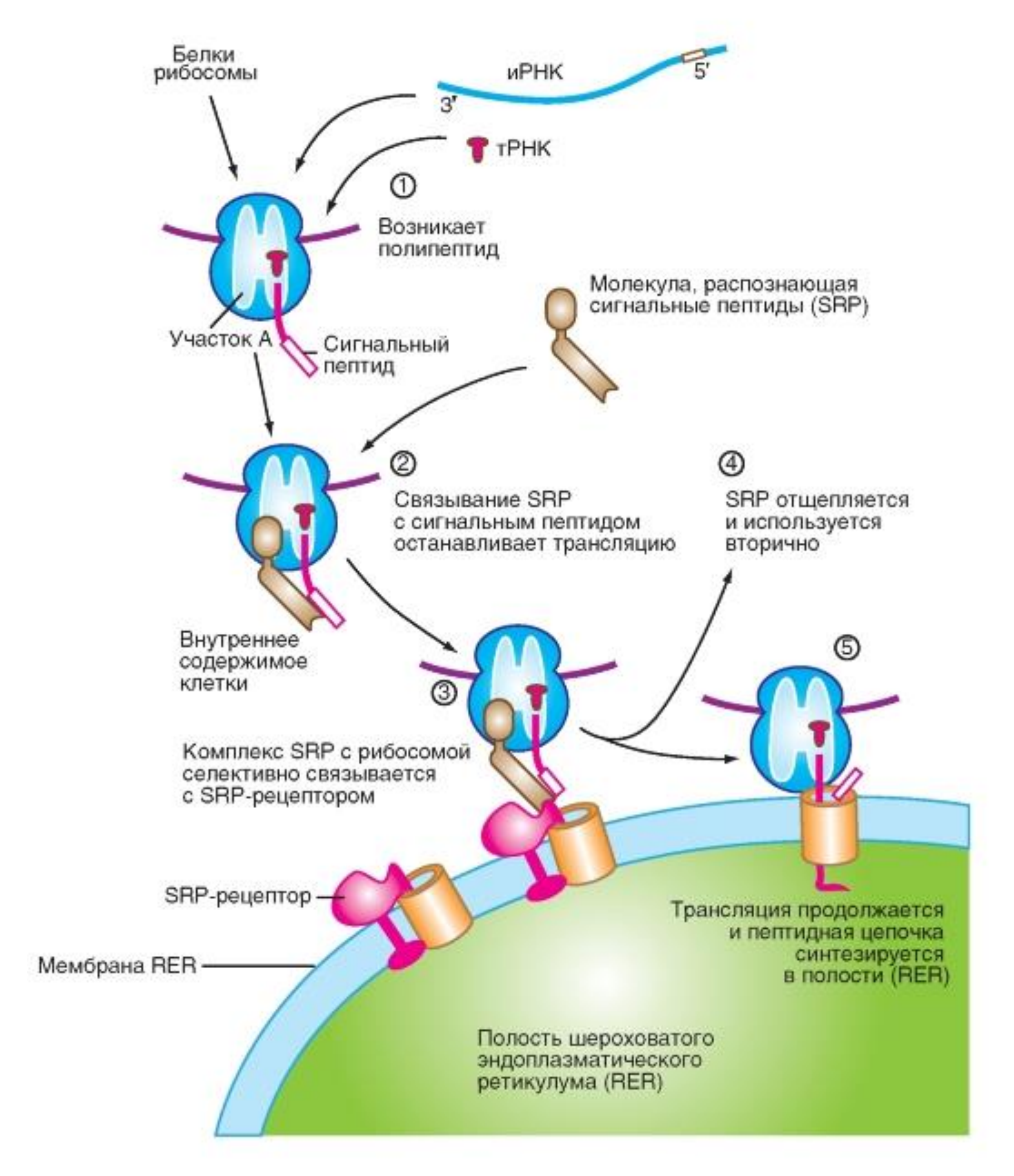
одного пучка клетки соединены друг с другом как механически, так и электрически. Благодаря таким электрическим контактам потенциалы действия распространяются (через межклеточные щелевые контакты: *gap junctions)* на весь пучок (а не лишь на отдельные мышечные клетки).

Для мышечных клеток антрального отдела желудка и кишечника обычно характерны ритмические колебания мембранного потенциала (медленные волны) амплитудой 10-20 мВ и частотой 3-15/мин (рис. 10-10). В момент возникновения медленных волн мышечные пучки частично сокращены, поэтому стенка этих отделов желудочно-кишечного тракта находится в тонусе; это происходит при отсутствии потенциалов действия. Когда мембранный потенциал достигает порогового значения и превышает его, происходит генерация потенциалов действия, следующих с небольшим интервалом друг за другом (последовательность спайков).Генерация потенциалов действия обусловлена Ca^{2+}-током (Ca^{2+}-каналов L-типа). Возрастание концентрации Ca^{2+} в цитозоле запускает фазические сокращения, которые особенно выражены в дистальном отделе желудка. Если величина мембранного потенциала покоя приближается к величине порогового потенциала (однако не достигает его; мембранный потенциал покоя сдвигается в сторону деполяризации), то потенциал медленных колебаний начинает

Первый этап любого синтеза белка - поступление аминокислот в базолатеральную часть клетки. С помощью аминоацил-tRNA-синтетазы аминокислоты прикрепляются к соответствующей транспортной РНК (tRNA), которая доставляет их к месту синтеза белка. Синтез белка осуществляется на рибосомах, которые «считывают» с матричной РНК информацию о последовательности аминокислот в белке *(трансляция).* mRNA для белка, предназначенного на экспорт (или для встраивания в клеточную мембрану), несет не только информацию о последовательности аминокислот пептидной цепочки, но и подключенную вначале mRNA информацию о сигнальной последовательности аминокислот (сигнальный пептид). Длина сигнального пептида составляет около 20 аминокислотных остатков. После того как сигнальный пептид будет готов, он тотчас же связывается с цитозольной молекулой, распознающей сигнальные последовательности - SRP *(signal recognition particle).* SRP блокирует синтез белка до тех пор, пока весь рибосомальный комплекс не закрепится на SRP-рецепторе (причальный белок) шероховатого цитоплазматического ретикулума (RER). После этого синтез начинается снова, при этом белок выделяется не в цитозоль и через пору попадает в полости RER (рис. 10-20). После окончания трансляции сигнальный пептид отщепляется пептидазой, расположенной в мембране RER, и новая белковая цепочка готова.

Рис. 10-20. Синтез белка, предназначенного на экспорт, в выделяющей белки клетке.

1. Рибосома связывается с цепочкой mRNA, и конец синтезируемой пептидной цепочки начинает выходить из рибосомы. Сигнальная последовательность аминокислот (сигнальный пептид) белка, предназначенного на экспорт, связывается с молекулой, распознающей сигнальные последовательности (SRP, *signal recognition particle).* SRP блокирует в рибосоме позицию (участок А), к которой во время синтеза белка подходит tRNA с прикрепленной аминокислотой. 2. В результате трансляция приостанавливается, и (3) SRP вместе с рибосомой связывается с SRP-рецептором, расположенным на мембране шероховатого эндоплазматического ретикулума (RER), так что конец пептидной цепочки оказывается в (гипотетической) поре мембраны RER. 4. SRP отщепляется 5. Трансляция может продолжаться, и пептидная цепочка растет в полости RER: транслокация



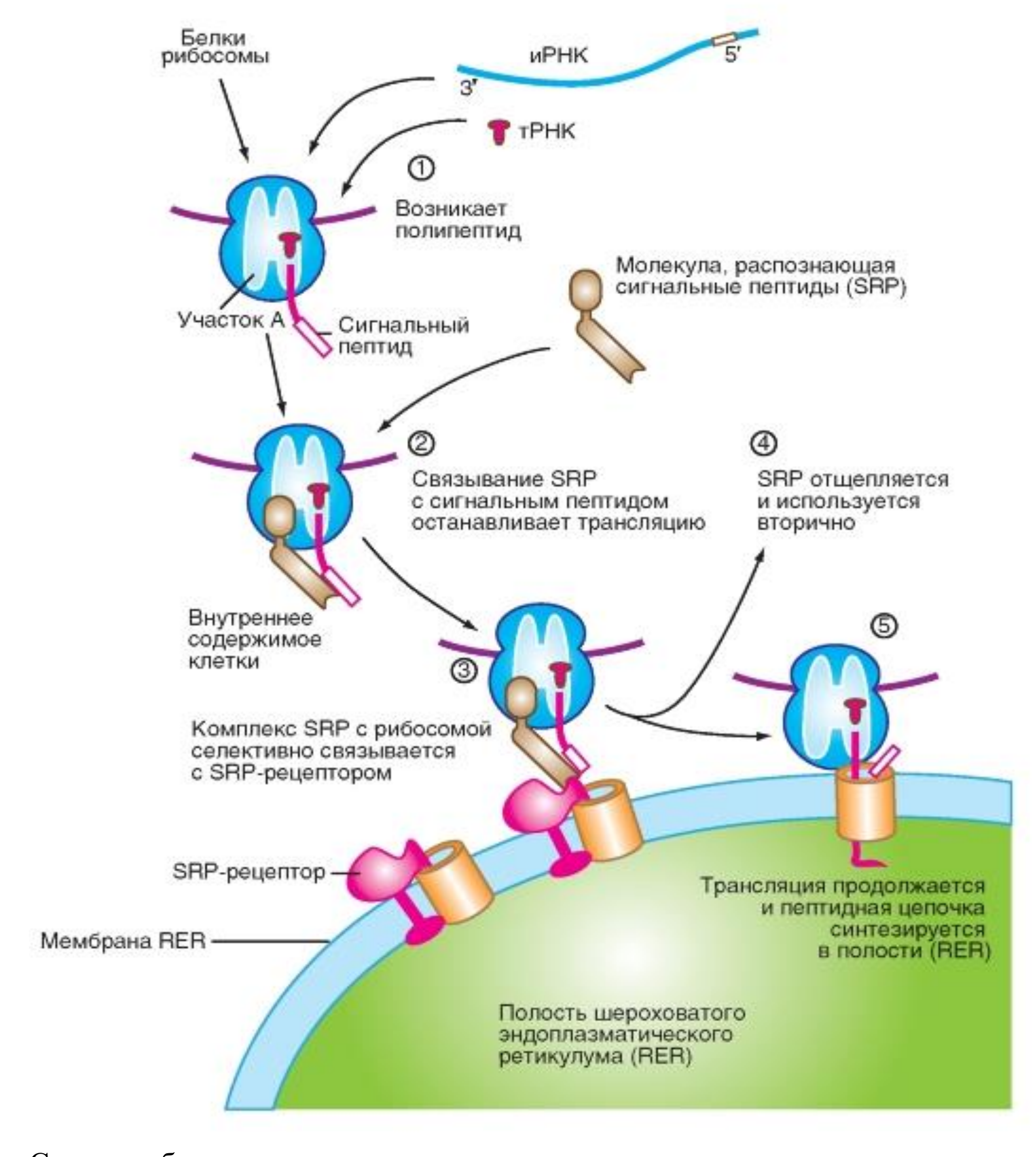
Секреция белков в желудочнокишечном тракте концентрируется. Такие вакуоли превращаются в *зрелые секреторные гранулы,* которые собираются в люминальной (апикальной) части клетки (рис. 10-21 А). Из этих гранул белок высвобождается в экстраклеточное пространство (например, в просвет ацинуса) за счет того, что мембрана гранулы сливается с клеточной мембраной и при этом разрывается: экзоцитоз (рис. 10-21 Б). Экзоцитоз является постоянно текущим процессом, однако влияние нервной системы или гуморальная стимуляция могут значительно его ускорить.

Рис. 10-21. Секреция белка, предназначенного на экспорт, в выделяющей белки клетке.

А - типичная экзокринная секретирующая белок клетка содержит в базальной части клетки плотно упакованные слои шероховатого эндоплазматического ретикулума (RER), на рибосомах которого синтезируются экспортируемые белки (см. рис. 10-20). На гладких концах RER отделяются везикулы, содержащие белки, которые попадают к *cis*-области аппарата Гольджи (посттрансляционная модификация), от trans-областей которого отделяются конденсирующие вакуоли. Наконец, с апикальной стороны клетки лежат многочисленные зрелые секреторные гранулы, которые готовы к экзоцитозу (панель

Б). Б - на рисунке продемонстрирован экзоцитоз. Три нижних, окруженных мембраной везикулы (секреторная гранула; панель А) пока еще лежат свободно в цитозоле, тогда как везикула слева вверху прилегает к внутренней стороне плазматической мембраны. Мембрана везикулы справа вверху уже слилась с плазматической мембраной, и содержимое везикулы изливается в просвет протока

Синтезированный в полости RER белок упаковывается в небольшие везикулы, которые отделяются от RER. Везикулы, содержащие белок, подходят к комплексу Гольджи и сливаются с его мембраной. В комплексе Гольджи пептид модифицируется *(посттрансляционная модификация),* например гликолизируется и покидает затем комплекс Гольджи внутри *конденсирующих вакуолей.* В них белок снова модифицируется и концентрируется. Такие вакуоли превращаются в *зрелые секреторные гранулы,* которые собираются в люминальной (апикальной) части клетки (рис. 10-21 А). Из этих гранул белок высвобождается в экстраклеточное пространство (например, в просвет ацинуса) за счет того, что мембрана гранулы сливается с клеточной мембраной и при этом разрывается: экзоцитоз (рис. 10-21 Б). Экзоцитоз является постоянно текущим процессом, однако влияние нервной системы или гуморальная стимуляция могут значительно его ускорить.

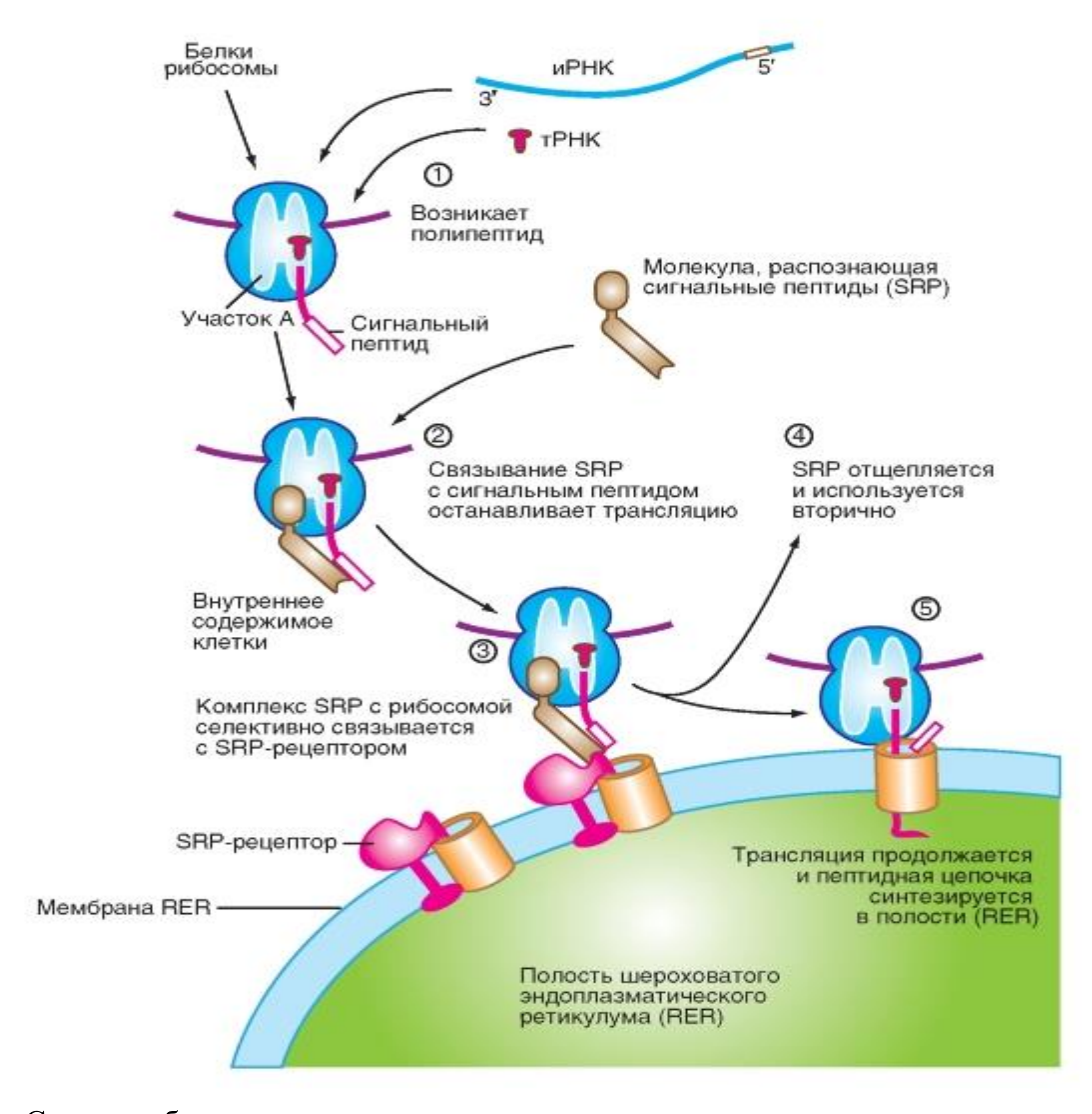


Секреция белков в желудочнокишечном тракте

Рис. 10-21. Секреция белка, предназначенного на экспорт, в выделяющей белки клетке.

А - типичная экзокринная секретирующая белок клетка содержит в базальной части клетки плотно упакованные слои шероховатого эндоплазматического ретикулума (RER), на рибосомах которого синтезируются экспортируемые белки (см. рис. 10-20). На гладких концах RER отделяются везикулы, содержащие белки, которые попадают к *cis*-области аппарата Гольджи (посттрансляционная модификация), от trans-областей которого отделяются конденсирующие вакуоли. Наконец, с апикальной стороны клетки лежат многочисленные зрелые секреторные гранулы, которые готовы к экзоцитозу (панель Б). Б - на рисунке продемонстрирован экзоцитоз. Три нижних, окруженных мембраной везикулы (секреторная гранула; панель А) пока еще лежат свободно в цитозоле, тогда как везикула слева вверху прилегает к внутренней стороне плазматической мембраны. Мембрана везикулы справа вверху уже слилась с плазматической мембраной, и содержимое везикулы изливается в просвет протока

Синтезированный в полости RER белок упаковывается в небольшие везикулы, которые отделяются от RER. Везикулы, содержащие белок, подходят к комплексу Гольджи и сливаются с его мембраной. В комплексе Гольджи пептид модифицируется *(посттрансляционная модификация),* например гликолизируется и покидает затем комплекс Гольджи внутри *конденсирующих вакуолей.* В них белок снова модифицируется и



Секреция белков в желудочнокишечном тракте

концентрируется. Такие вакуоли превращаются в *зрелые секреторные гранулы,* которые собираются в люминальной (апикальной) части клетки (рис. 10-21 А). Из этих гранул белок высвобождается в экстраклеточное пространство (например, в просвет ацинуса) за счет того, что мембрана гранулы сливается с клеточной мембраной и при этом разрывается: экзоцитоз (рис. 10-21 Б). Экзоцитоз является постоянно текущим процессом, однако влияние нервной системы или гуморальная стимуляция могут значительно его ускорить.

Рис. 10-21. Секреция белка, предназначенного на экспорт, в выделяющей белки клетке.

А - типичная экзокринная секретирующая белок клетка содержит в базальной части клетки плотно упакованные слои шероховатого эндоплазматического ретикулума (RER), на рибосомах которого синтезируются экспортируемые белки (см. рис. 10-20). На гладких концах RER отделяются везикулы, содержащие белки, которые попадают к *cis*-области аппарата Гольджи (посттрансляционная модификация), от trans-областей которого отделяются конденсирующие вакуоли. Наконец, с апикальной стороны клетки лежат многочисленные зрелые секреторные гранулы, которые готовы к экзоцитозу (панель Б). Б - на рисунке продемонстрирован экзоцитоз. Три нижних, окруженных мембраной везикулы (секреторная гранула; панель А) пока еще лежат свободно в цитозоле, тогда как везикула слева вверху прилегает к внутренней стороне плазматической мембраны. Мембрана везикулы справа вверху уже слилась с плазматической мембраной, и содержимое везикулы изливается в просвет протока

Синтезированный в полости RER белок упаковывается в небольшие везикулы, которые отделяются от RER. Везикулы, содержащие белок, подходят к комплексу Гольджи и сливаются с его мембраной. В комплексе Гольджи пептид модифицируется *(посттрансляционная модификация),* например гликолизируется и покидает затем комплекс Гольджи внутри *конденсирующих вакуолей.* В них белок снова модифицируется и

Эндокринные клетки желудочно-кишечного тракта имеют форму бутылки, при этом узкая часть снабжена микроворсинками и направлена в сторону просвета кишечника (рис. 10-22 А). В отличие от эпителиальных клеток, обеспечивающих транспорт веществ, у базолатеральной мембраны эндокринных клеток можно обнаружить гранулы с белками, которые принимают участие в процессах транспорта в клетку и декарбоксилирования веществ-предшественников аминов. Эндокринные клетки синтезируют в том числе биологически активный *5-гидрокситриmптамин.* Такие эндокринные клетки называются APUD *(amine precursor uptake and decarboxylation)* клетками, поскольку все они содержат переносчики, необходимые для захвата триптофана (и гистидина), и ферменты, обеспечивающие декарбоксилирование триптофана (и гистидина) до триптамина (и гистамина). В общей сложности имеется по крайней мере 20 сигнальных веществ, образующихся в эндокринных клетках желудка и тонкого кишечника.

Гастрин, взятый в качестве примера, синтезируется и высвобождается С(*astrin*)-клетками. Две трети G-клеток находится в эпителии, выстилающем антральный отдел желудка, и одна треть - в мукозном слое двенадцатиперстной кишки. Гастрин существует в двух активных формах G34 и G17 (цифры в названии означают количество аминокислотных остатков, составляющих молекулу). Обе формы отличаются друг от друга местом синтеза в пищеварительном тракте и биологическим временем полураспада. Биологическая активность обеих форм гастрина обусловлена *С-концом пептида,* -Try-Met-Asp-Phe(NH2). Эта последовательность аминокислотных остатков содержится также в синтетическом пентагастрине, BOC-β-Ala-TryMet-Asp-Phe(NH_2), который вводится в организм для диагностики секреторной функции желудка.

Стимулом для высвобождения гастрина в кровь является прежде всего присутствие продуктов расщепления белков в желудке или в просвете двенадцатиперстной кишки. Эфферентные волокна блуждающего нерва также стимулируют высвобождение гастрина. Волокна парасимпатической нервной системы активируют G-клетки не напрямую, а через промежуточные нейроны, которые высвобождают GPR *(Gastrin-Releasing Peptide)*.Высвобождение гастрина в антральном отделе желудка затормаживается, когда значение pH желудочного сока снижается до уровня меньше 3; таким образом возникает отрицательная петля обратной связи, с помощью которой прекращается слишком сильная или слишком длительная секреция желудочного сока. С одной стороны, низкий уровень pH прямо тормозит G-клетки антрального отдела желудка, а с другой стороны, стимулирует расположенные по соседству D-клетки, которые высвобождают соматостатин (SIH).Впоследствии соматостатин оказывает тормозное действие на G-клетки (паракринное действие). Еще одна возможность для торможения секреции гастрина заключается в том, что волокна блуждающего нерва могут стимулировать секрецию соматостатина из D-клеток посредством CGRP *(calcitonin gene-related peptide)*-эргических интернейронов (рис. 10-22 Б).

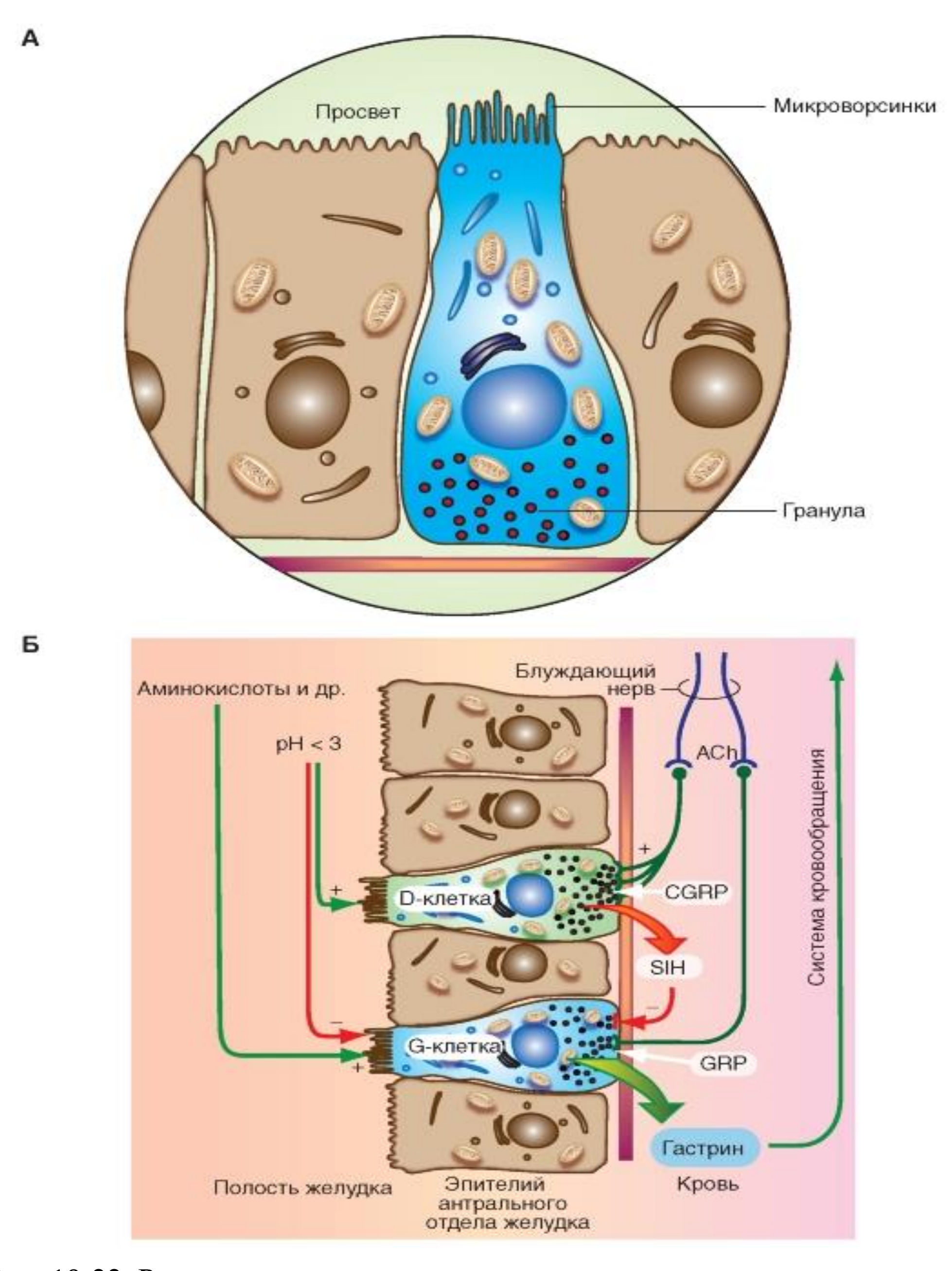


Рис. 10-22. Регуляция секреции.

А - эндокринная клетка желудочно-кишечного тракта. Б - регуляция секреции гастрина в антральном отделе желудка

Реабсорбция натрия в тонком кишечнике

Главными отделами, где происходят процессы реабсорбции (или в русской терминологии всасывания) в желудочно-кишечном тракте, являются тощая кишка, подвздошная кишка и верхний отдел толстой кишки. Специфика тощей кишки и подвздошной кишки заключается в том, что поверхность их люминальной мембраны увеличена более чем в 100 раз за счет кишечных ворсинок и высокой щеточной каемки

Механизмы, с помощью которых реабсорбируются соли, вода и питательные вещества, похожи на почечные. Транспорт веществ через клетки эпителия желудочно-кишечного тракта зависит от активности Na^+/K^+-АТФазы или H^+/K^+-АТФазы. Различное встраивание переносчиков и ионных каналов в люминальную и/или базолатеральную клеточную мембрану определяет, какое вещество будет реабсорбироваться из просвета пищеварительной трубки или секретироваться в нее.

Для тонкого и толстого кишечника известно несколько механизмов всасывания.

Для тонкой кишки преимущественны механизмы всасывания, представленные на рис. 10-23 А и рис. 10-23 В.

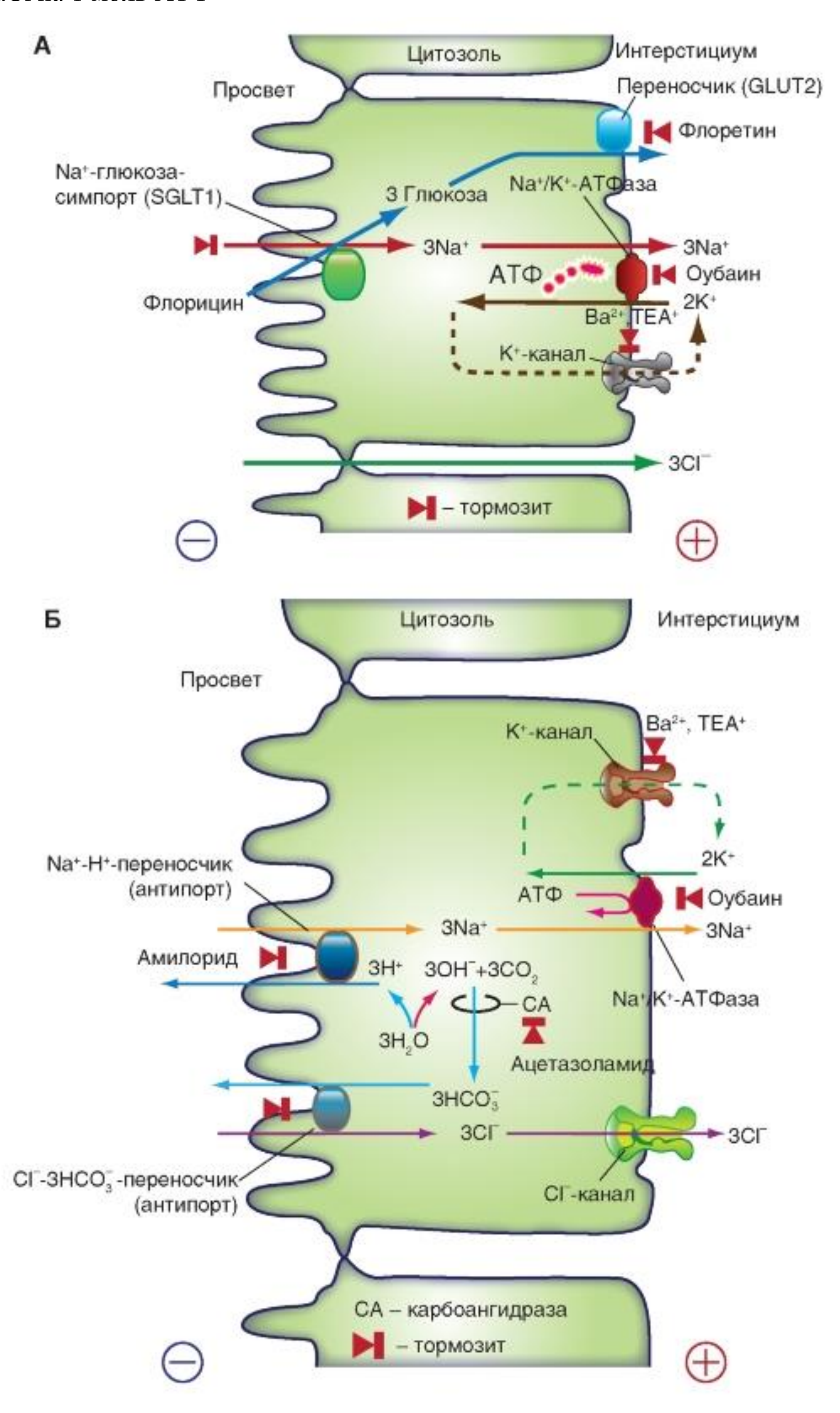
Механизм 1 (рис. 10-23 А) локализован прежде всего в тощей кишке. Na^+-ионы пересекают здесь щеточную каемку с помощью различных *белков-переносчиков,* которые используют энергию (электрохимического) градиента Na+, направленного в клетку, для реабсорбции *глюкозы, галактозы, аминокислот, фосфата, витаминов* и других веществ, поэтому эти вещества попадают в клетку в результате (вторичного) активного транспорта (котранспорт).

Механизм 2 (рис. 10-23 Б) присущ тощей кишке и желчному пузырю. Он основан на одновременной локализации двух *переносчиков* в люминальной мембране, обеспечивающих обмены ионов Na^+/H^+ и Cl^-/HCO_3^- *(антипорт),* что позволяет реабсорбировать NaCl.

Рис. 10-23. Реабсорбция (всасывание) Na^+ в тонком кишечнике.

А - сопряженная реабсорбция Na^+, Cl^- и глюкозы в тонком кишечнике (прежде всего в тощей кишке). Направленный в клетку электрохимический градиент Na+, который поддерживается Na^+/K^+-АТФазой, служит движущей силой для люминального переносчика (SGLT1), с помощью которого по механизму вторичного активного транспорта Na^+ и глюкоза поступают в клетку (котранспорт). Поскольку Na^+ имеет заряд, а глюкоза нейтральна, то люминальная мембрана деполяризуется (электрогенный транспорт). Содержимое пищеварительной трубки приобретает отрицательный заряд, который способствует реабсорбции Cl^- через плотные межклеточные контакты. Глюкоза покидает клетку через базолатеральную мембрану по механизму облегченной диффузии (переносчик глюкозы GLUT2). В результате на один затраченный моль АТФ реабсорбируется 3 моля NaCl и 3 моля глюкозы. Механизмы реабсорбции нейтральных аминокислот и целого ряда органических веществ похожи на описанный для глюкозы. Б - реабсорбция NaCl за счет параллельной активности двух переносчиков люминальной мембраны (тощая кишка, желчный пузырь). Если в мебрану клетки рядом встроены переносчик, осуществляющий обмен Na^+/H^+(антипорт), и переносчик, обеспечивающий обмен Cl^-/HCO_3^- (антипорт), то в результате их работы ионы Na^+ и Cl^- будут накапливаться в клетке. В отличие от секреции NaCl, когда оба переносчика расположены на базолатеральной мембране, в данном случае оба переносчика локализованы в люминальной мембране (реабсорбция NaCl). Химический градиент Na^+ является движущей силой секреции H^+. Ионы H^+ выходят в просвет пищеварительной трубки, а в клетке остаются ионы OH^-, которые реагируют с CO_2 (катализатором реакции является

карбоангидраза). В клетке накапливаются анионы HCO_3^-, химический градиент которых обеспечивает движущей силой переносчик, транспортирующий Cl^- в клетку. Cl^- покидает клетку через базолатеральные Cl^--каналы. (в просвет пищеварительной трубки H^+ и HCO_3^- реагируют друг с другом с образованием H_2O и CO_2). В данном случае реабсорбируется 3 моль NaCl на 1 моль АТФ



Реабсорбция натрия в толстом кишечнике

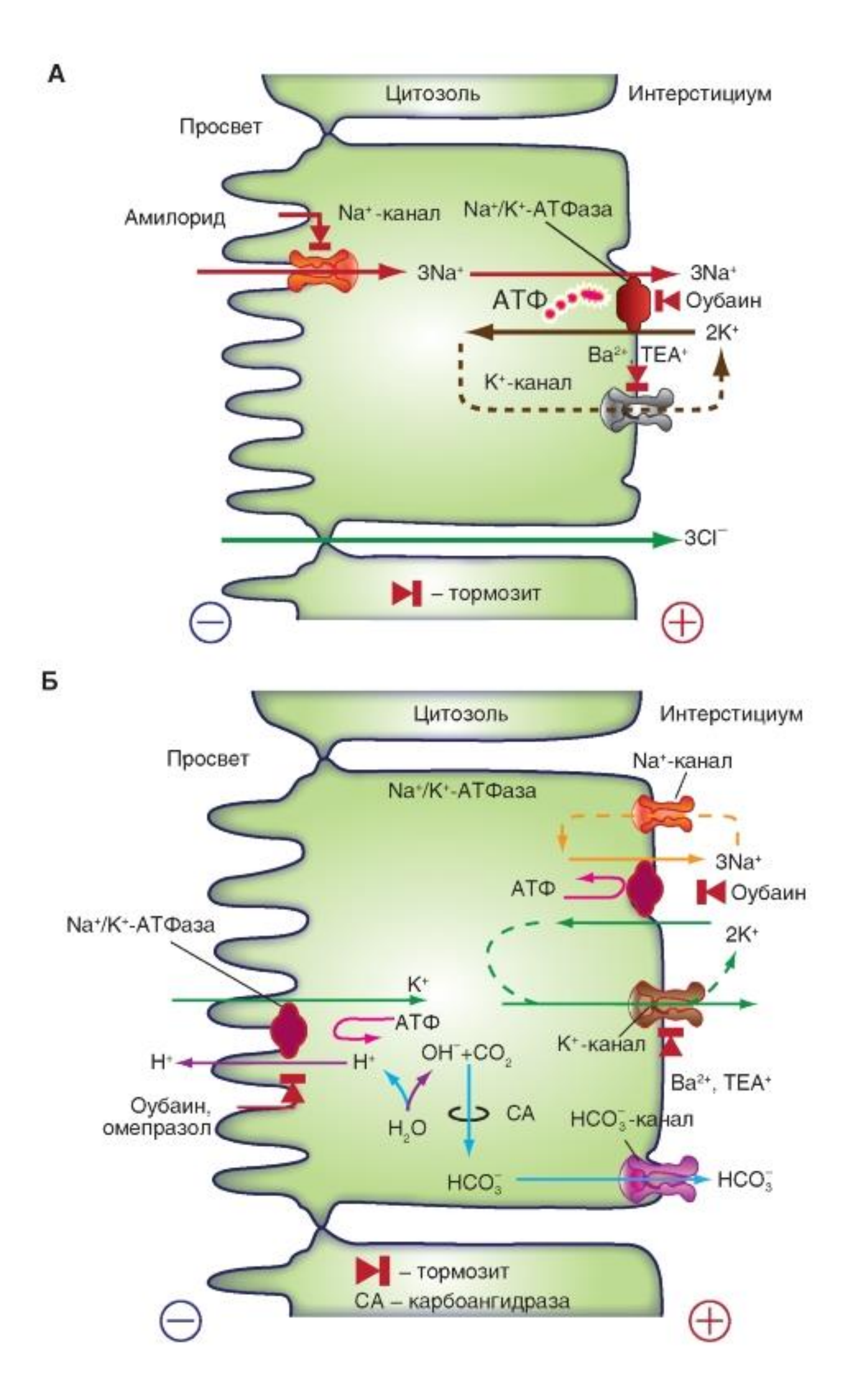
Механизмы, с помощью которых происходит всасывание в толстом кишечнике, несколько отличается от механизмов, имеющих место в тонком кишечнике. Здесь также можно рассмотреть два механизма, преобладающих в этом отделе, что проиллюстировано на рис. 10-23 как механизм 1 (рис. 10-24 А) и механизм 2 (рис. 10-24 Б).

Механизм 1 (рис. 10-24 А) преобладает в проксимальном отделе толстого кишечника. Суть его заключается в том, что Na+ попадает в клетку через *люминальные* Na^+*-каналы.*

Механизм 2 (рис. 10-24 Б) представлен в толстом кишечнике благодаря K^+/H^+-АТФазе, расположенной на люминальной мембране, первичноактивно реабсорбируются ионы K^+.

Рис. 10-24. Реабсорбция (всасывание) Na^+ в толстом кишечнике.

А - реабсорбция Na+ через люминальные Na^+-каналы (прежде всего в проксимальном отделе толстого кишечника). По направленному в клетку градиенту ионы Na^+ могут реабсорбироваться, участвуя в механизмах вторичного активного транспорта с помощью переносчиков (котранспорт или антипорт), и входить в клетку пассивно через Na^+-каналы (ENaC = Epithelial Na^+ Channel), локализованными в люминальной клеточной мембране. Так же, как и на рис. 10-23 А, этот механизм поступления Na^+ в клетку является электрогенным, поэтому и в данном случае содержимое просвета пищевой трубки заряжается отрицательно, что способствует реабсорбции Cl^- через межклеточные плотные контакты. Энергетический баланс составляет, как и на рис. 10-23 А, 3 моля NaCl на 1 моль АТФ. Б - работа H^+/K^+-АТФазы способствует секреции ионов H^+ и реабсорбции ионов K^+ по механизму первичного активного транспорта (желудок, толстый кишечник). За счет этого «насоса» мембраны обкладочных клеток желудка, требующего энергии АТФ, H^+-ионы накапливаются в просвете пищеварительной трубки в очень высоких концентрациях (этот процесс тормозится омепразолом). H^+/K^+-АТФазы в толстом кишечнике способствует реабсорбции $KHCO_3$(затормаживается оубаином). На каждый секретируемый ион H+ в клетке остается ион OH^-, который реагирует с CO_2 (катализатором реакции является карбоангидраза) с образованием HCO_3^-. HCO_3^- выходит из обкладочной клетки через базолатеральную мембрану с помощью переносчика, обеспечивающего обмен Cl^-/HCO_3^-(антипорт; здесь не показан), выход HCO_3^- из клетки эпителия толстого кишечника осуществляется через HCO^-канал. На 1 моль реабсорбируемого $KHCO_3$ затрачивается 1 моль АТФ, т.е. речь идет о достаточно «дорогом» процессе. В данном случае Na^+/K^+-АТФаза не играет значительной роли в данном механизме, поэтому нельзя выявить стехиометрической зависимости между количеством затраченной АТФ и количествами перенесенных веществ



Экзокринная функция поджелудочной железы

Поджелудочная железа обладает экзокринным аппаратом (наряду с эндокринной частью), который состоит из гроздеобразных концевых участков - ацинусов (долек). Они расположены на концах разветвленной системы протоков, эпителий которых выглядит сравнительно однотипно (рис. 10-25). По сравнению с другими экзокринными железами в поджелудочной железе особенно заметно полное отсутствие миоэпителиальных клеток.

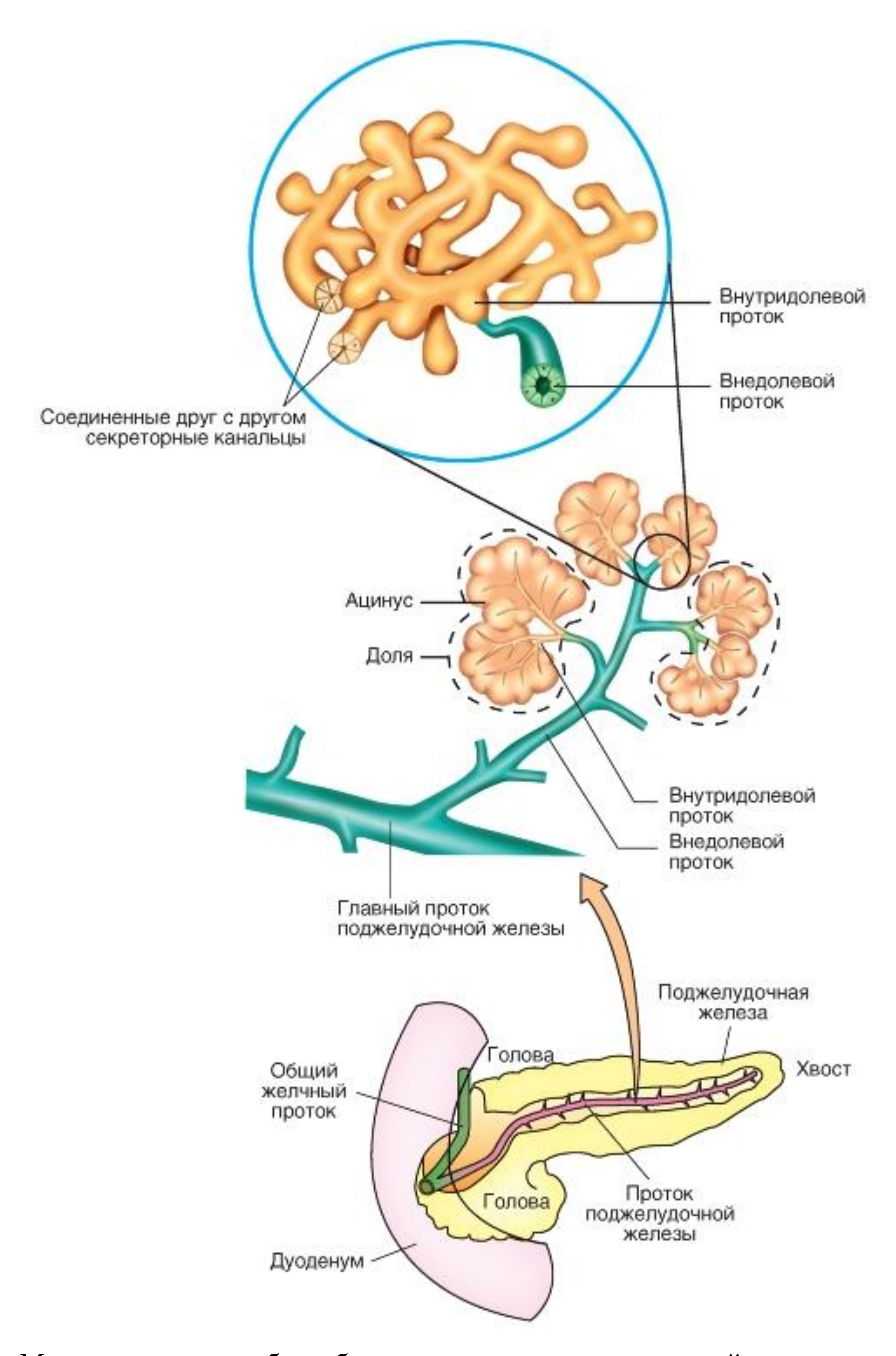
Последние в других железах поддерживают концевые участки во время секреции, когда давление в выводящих протоках возрастает. Отсутствие миоэпителиальных клеток в поджелудочной железе означает, что ацинарные клетки во время секреции легко лопаются, поэтому определенные ферменты, предназначенные на экспорт в кишечник, попадают в интерстициум поджелудочной железы.

Экзокринные отделы поджелудочной железы выделяют из клеток долек пищеварительные ферменты, которые растворены в жидкости с нейтральным pH и обогащенной ионами Cl^-, а из клеток выводящих протоков - свободную от белков щелочную жидкость. К пищеварительным ферментам относятся амилазы, липазы и протеазы. Бикарбонат в секрете клеток выводящих протоков необходим для нейтрализации соляной кислоты, которая поступает с химусом из желудка в двенадцатиперстную кишку. Ацетилхолин из окончаний блуждающего нерва активирует секрецию в клетках долек, тогда как секреция клеток в выводящих протоках стимулируется прежде всего секретином, синтезируемым в S-клетках слизистой оболочки тонкого кишечника. За счет модуляторного влияния на холинергическую стимуляцию холецистокинин (ССК) воздействует на ацинарные клетки, в результатет чего их секреторная активность усиливается. Холецистокинин также оказывает стимулирующее влияние на уровень секрецию клеток эпителия протока поджелудочной железы.

Если отток секрета затруднен, как при муковисцидозе (цистический фиброз); если сок поджелудочной железы особенно тягуч; или когда выводящий проток сужен в результате воспаления или отложений, то это может приводить к воспалению поджелудочной железы (панкреатит).

Рис. 10-25. Строение экзокринной части поджелудочной железы.

На нижней части рисунка схематично отображено существовавшее до настоящего времени представление о разветвленной системе протоков, на концах которых расположены ацинусы (концевые участки). На увеличенном изображении видно, что в действительности ацинус является сетью соединенных друг с другом секреторных канальцев. Внедольковый проток соединен через тонкий внутридольковый проток с такими секреторными канальцами



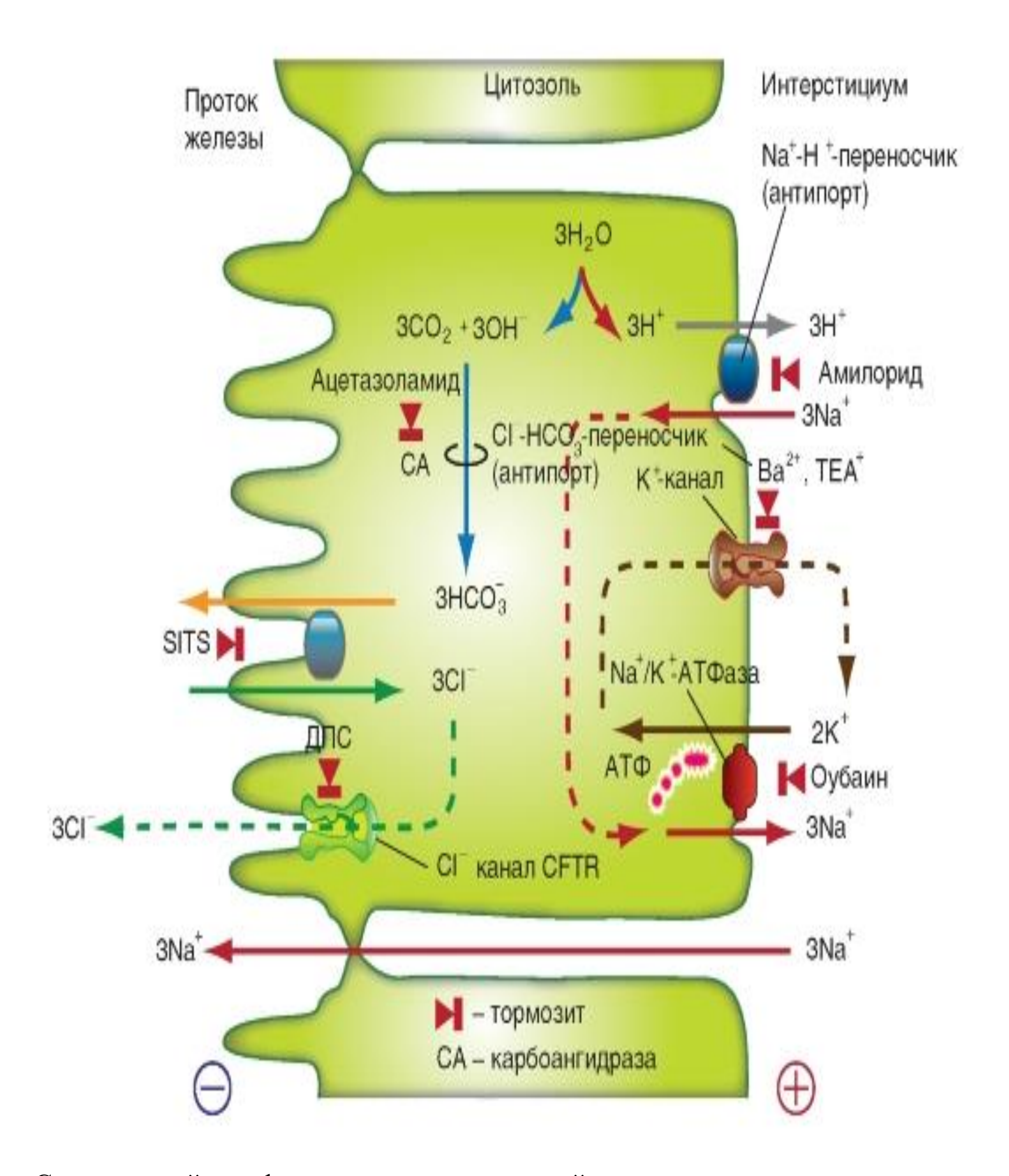
Механизм секреции бикарбонатов клетками поджелудочной железы

Поджелудочная железа выделяет около 2 литров жидкости в день. Во время переваривания уровень секреции возрастает во много раз по сравнению с состоянием покоя. В покое, натощак, уровень секреции составляет 0,2-0,3 мл/мин. После приема пищи уровень секреции вырастает до 4-4,5 мл/мин. Такое увеличение скорости секреции у человека является достижением прежде всего эпителиальных клеток выводящих протоков. В то время, как ацинусы выделяют нейтральный богатый хлоридом сок с растворенными в нем пищеварительными ферментами, эпителий выводящих протоков поставляет щелочную жидкость с высокой концентрацией бикарбоната (рис. 10-26), которая у человека составляет больше 100 ммоль. В результате смешивания этого секрета

с содержащим НС1 химусом pH поднимается до значений, при которых пищеварительные ферменты максимально активированы.

Чем выше скорость секреции поджелудочной железы, тем выше концентрация бикарбоната в соке поджелудочной железы. При этом концентрация хлорида ведет себя как зеркальное отражение концентрации бикарбоната, поэтому сумма концентраций обеих анионов при всех уровнях секреции остается одинаковой; она равна сумме ионов К+ и Na+, концентрации которых изменяются так же незначительно, как и изотоничность сока поджелудочной железы. Такие соотношения концентраций веществ в соке поджелудочной железы могут быть объяснены тем, что в поджелудочной железе выделяются две изотоничные жидкости: одна богатая NaCl (ацинусы), а другая богатая $NaHCO_3$ (выводящие протоки) (рис. 10-26). В состоянии покоя и ацинусы, и протоки поджелудочной железы выделяют незначительное количество секрета. Однако в покое преобладает секреция ацинусов, в результате чего конечный секрет богат $C1^-$. При стимуляции железы секретином уровень секреции эпителия протока увеличивается. В связи с этим одновременно снижается концентрация хлорида, поскольку сумма анионов не может превышать (неизменную) сумму катионов.

Рис. 10-26. Механизм секреции $NaHCO_3$ в клетках протока поджелудочной железы похож на $NaHC0_3$-секрецию в кишечнике, поскольку он также зависит от локализованной на базолатеральной мембране Na^+/K^+-АТФазы и белка переносчика, осуществляющего обмен ионов Na^+/H^+ (антипорт) через базолатеральную мембрану. Однако в данном случае HCO_3^- попадает в проток железы не через ионный канал, а с помощью белка-переносчика, обеспечивающего анионный обмен. Для поддержания его работы подключенный параллельно Cl^--канал должен обеспечивать рециркуляцию ионов Cl^-. Этот Cl^--канал (CFTR =*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)* дефектен у пациентов с муковисцидозом (= *Cystic Fibrosis),*что делает секрет поджелудочной железы более тягучим и бедным HCO_3^-. Жидкость в протоке железы заряжается отрицательно по отношению к интерстициальной в результате выхода из клетки Cl^- в просвет протока (и проникновения K^+ в клетку через базолатеральную мембрану), что способствует пассивной диффузии Na^+ в проток железы по межклеточным плотным контактам. Высокий уровень секреции HCO_3^-возможен, по всей видимости, потому, что HCO_3^- вторично-активно транспортируется в клетку с помощью белка-переносчика, осуществляющего сопряженный транспорт Na^+-HCO_3^- (симпорт; белок-переносчик NBC, на рисунке не изображен; белок-переносчик SITS)



Состав и свойства ферментов поджелудочной железы

В отличие от клеток протока, ацинарные клетки выделяют пищеварительные ферменты (табл. 10-1). Кроме того, ацинусы поставляют неферментативные белки, такие как иммуноглобулины и гликопротеины. Пищеварительные ферменты (амилазы, липазы, протеазы, DNазы) необходимы для нормального переваривания составных частей пищи. Существуют данные, что набор ферментов изменяется в зависимости от состава принятой пищи. Поджелудочная железа, чтобы защитить себя от самопереваривания своими же протеолитическими ферментами, выделяет их в форме неактивных предшественников. Так трипсин, например, секретируется в виде трипсиногена. В качестве дополнительной защиты сок поджелудочной железы содержит ингибитор трипсина, который предотвращает его активацию внутри секреторных клеток.

Рис. 10-27. Свойства важнейших пищеварительных ферментов поджелудочной железы, выделяемых ацинарными клетками, и ацинарных неферментативных белков (табл. 10-1)

Таблица 10-1. Ферменты поджелудочной железы

Фермент (профермент)*	EC-код**	Функция
Трипсин(оген)ы 1, 2 и 3	3.4.21.4	Гидролиз пептидных Arg- и Lys-связей
Химотрипсин(оген)ы А и Б	3.4.21.1	Гидролиз пептидных Phe-, Tyr- и Trp-связей
(Про)эластазы 1 и 2	3.4.21.11	Гидролиз пептидных связей, образованных алифатическими аминокислотами
Калликреин(оген)ы 1, 2 и 3	3.4.21.8	Гидролиз пептидных Arg- и Lys-связей
(Про)карбоксипептидазы A_1 и A_2	3.4.17.1	С-концевой гидролиз пептидных Phe-, Tyr- и Trp-связей
(Про)карбоксипептидазы $Б_1$ и $Б_2$	3.4.17.1	С-концевой гидролиз пептидных Arg- и Lys-связей
(Про)фосфолипаза A_2	3.1.1.4	Гидролиз 1,2-диацилглицеролфосфохолинов в позиции 2
Панкреатическая липаза	3.1.1.3	Гидролиз C_1- и C_3-связей эфира глицерина
(Про)колипазы I и II	-	Кофактор для панкреатической липазы
РНКаза	3.1.27.5	Гидролиз фосфоэфирных связей РНК
ДНКаза I	3.1.21.1	Гидролиз ДНК на 3'-конце фосфоэфирных связей
ДНКаза II	3.1.22.1	Гидролиз ДНК на 5'-конце фосфоэфирных связей
Неспецифическая карбоксилэстераза	3.1.1.1	Гидролиз всех эфиров
Панкреатическая α-амилаза	3.2.1.1	Гидролиз α-1,4-гликозидных связей крахмала

* Многие пищеварительные ферменты поджелудочной железы существуют в двух и более формах, которые отличаются друг от друга относительными молекулярными массами, оптимальными значениями pH и изоэлектрическими точками

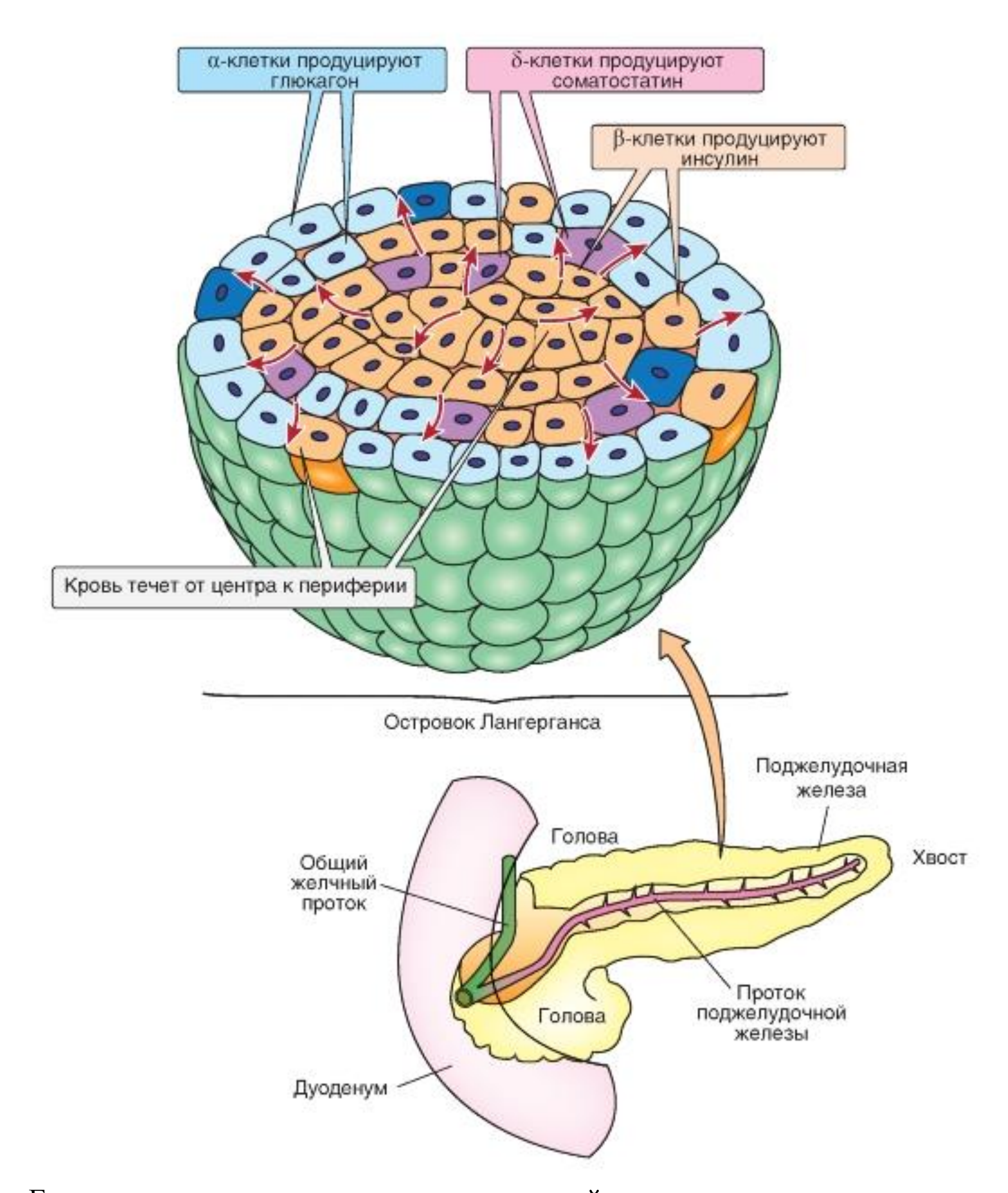
** Классификационная система Enzyme Commission, International Union of Biochemistry

Эндокринная функция поджелудочной железы

Островковый аппарат представляет эндокринную часть поджелудочной железы и составляет только 1-2% ткани преимущественно экзокринной ее части. Из них около 20% - α-клетки, в которых образуется глюкагон, 60-70% составляют β-клетки, которые производят инсулин и амилин, 10-15% - δ-клетки, которые синтезируют соматостатин, угнетающий секрецию инсулина и глюкагона. Еще один тип клеток - F-клеткипроизводит панкреатический полипептид (иное название - ПП-клетки), который возможно является антагонистом холецистокинина. Наконец, существуют и G-клетки, вырабатывающие гастрин. Быструю модуляцию высвобождения гормонов в кровь обеспечивает локализация этих эндокринно активных клеток в союзе с островками Лангерганса (названными так в честь открывателя - немецкого студентамедика), позволяющая осуществлять паракринный контроль и дополнительный прямой внутриклеточный транспорт веществ-передатчиков и субстратов через многочисленные *Gap Junctions* (плотные межклеточные контакты). Поскольку *V. pancreatica* впадает в воротную вену, концентрация всех гормонов поджелудочной железы в печени, самом важном для обмена веществ органе, в 2-3 раза выше, чем в остальной сосудистой системе. При стимуляции это соотношение возрастает в 5-10 раз.

В целом, эндокринные клетки выделяют два ключевых для регуляции углеводородного обмена гормона:инсулин и глюкагон. Секреция этих гормонов главным образом зависит от концентрации глюкозы в крови и модулируется соматостатином, третьим по значимости гормоном островков, совместно с гастроинтестинальными гормонами и автономной нервной системой.

Рис. 10-28. Островок Лангерганса



Глюкагон и инсулин-гормоны поджелудочной железы

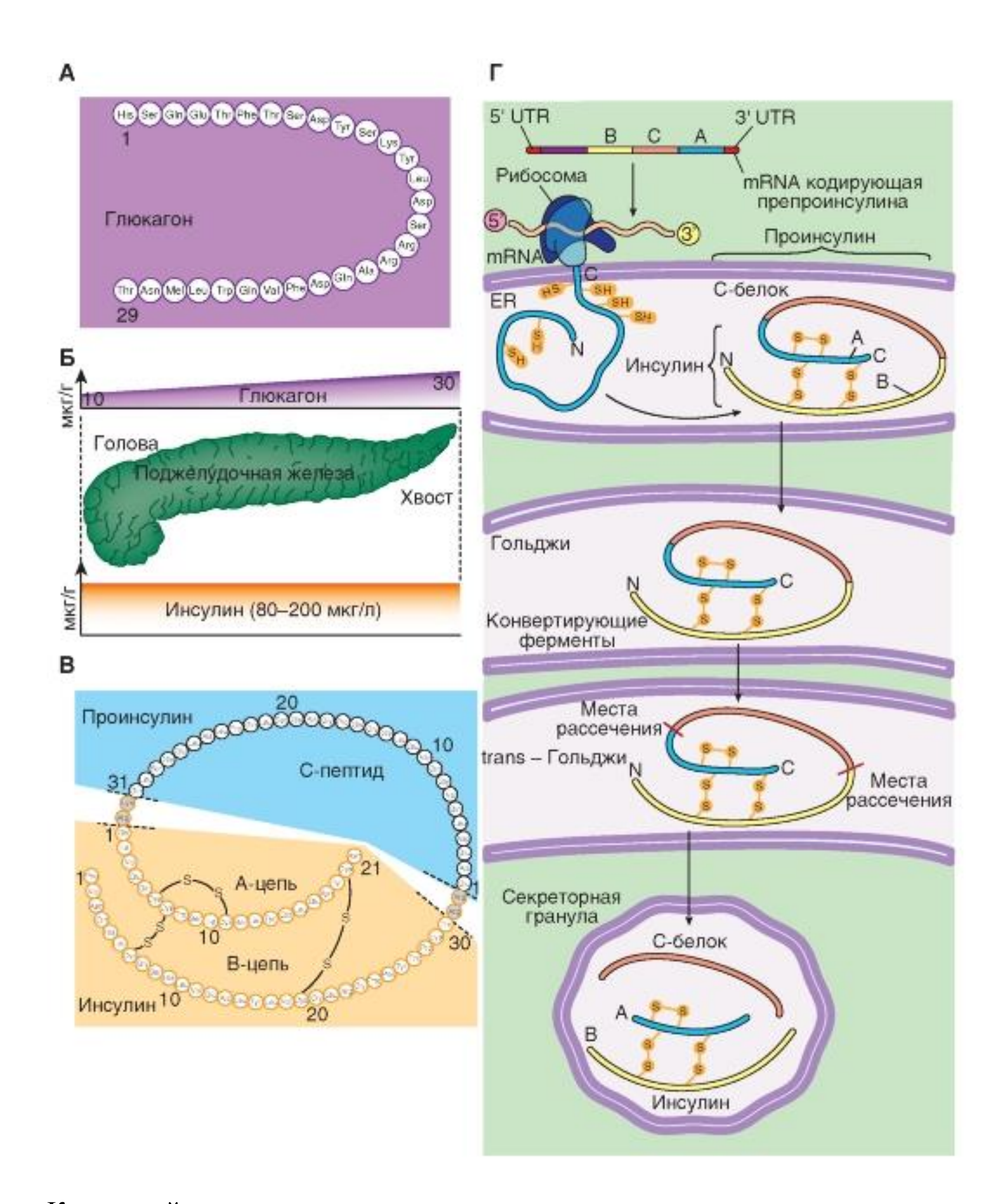
Глюкагон синтезируется в α-клетках. Глюкагон состоит из единственной цепи из 29 аминокислот и имеет молекулярную массу 3500 Da (рис. 10-29 А, Б). Его аминокислотная последовательность гомологична некоторым гастроинтестинальным гормонам, таким как секретин, вазоактивный интестинальный пептид (VIP) и GIP. С эволюционной точки зрения, это очень старый пептид, который сохранил не только свою форму, но и некоторые важные функции. Глюкагон синтезируется через препрогормон в α-клетках островков поджелудочной железы. Сходные с глюкагоном пептиды у человека также дополнительно образуются в различных клетках кишечника *(энтероглюкагон* или GLP 1). Посттрансляционное расщепление проглюкагона в различных клетках кишечника и поджелудочной железы происходит по-разному, так что образуется целый ряд пептидов, функции которых еще не выяснены. Циркулирующий в крови глюкагон примерно на 50% связан с белками плазмы; этот, так называемый большой глюкагон плазмы, биологически не активен.

Инсулин синтезируется в β-клетках. Инсулин состоит из двух пептидных цепочек, А-цепочки из 21 и В-цепочки из 30 аминокислот; его молекулярная масса составляет около 6000 Da. Обе цепи связаны между собой дисульфидными мостиками (рис. 10-29 В) и образованы из предшественника, проинсулина в результате протеолитического отщепления С-цепи (связывающий пептид). Ген для синтеза инсулина локализован в 11-й хромосоме человека (рис. 10-29 Г). С помощью соответствующей мРНК в эндоплазматическом ретикулуме (ER) синтезируется препроинсулин с молекулярной массой 11 500 Da. В результате отделения сигнальной последовательности и образования дисульфидных мостиков между цепочками А, В и С появляется проинсулин, который в микровезикулах транспортируется к аппарату Гольджи. Там происходит отщепление С-цепочки от проинсулина и образование цинк-инсулиновых-гексамеров - запасающей формы в «зрелых» секреторных гранулах. Уточним, что инсулин разных животных и человека различается не только по аминокислотному составу, но и по α-спирали, которая обусловливает вторичную структуру гормона. Более сложной является третичная структура, образующая участки (центры), ответственные за биологическую активность и антигенные свойства гормона. Третичная структура мономерного инсулина включает гидрофобный кор, который образует шиловидные отростки на его поверхности, обладающие гидрофильными свойствами, за исключением двух неполярных областей, обеспечивающих агрегационные свой-ства молекулы инсулина. Внутреннее строение молекулы инсулина важно для взаимодействия с его рецептором и проявления биологического действия. При исследовании с помощью рентгеноструктурного анализа установлено, что одна гексамерная единица кристаллического цинк-инсулина состоит из трех димеров, свернутых вокруг оси, на которой расположены два атома цинка. Проинсулин так же, как и инсулин, образует димеры и цинксодержащие гексамеры.

Во время экзоцитоза инсулин (А- и В-цепочки) и С-пептид выделяются в эквимолярных количествах, причем еще около 15% инсулина остается в виде проинсулина. Сам проинсулин оказывает лишь очень ограниченное биологическое действие, о биологическом действии С-пептида еще нет достоверных сведений. У инсулина очень короткий период полужизни, порядка 5-8 мин, у С-пептида - в 4 раза длиннее. В клинике измерение С-пептида в плазме используется в качестве параметра функционального состояния β-клеток, и даже при терапии инсулином позволяет оценить остаточную секреторную емкость эндокринной поджелудочной железы.

Рис. 10-29. Структура глюкагона, проинсулина и инсулина.

А - глюкагон синтезируется в α-клетках и его структура представлена на панели. Б - инсулин синтезируется вβ-клетках. В - в поджелудочной железе β-клетки, вырабатывающие инсулин, распределены равномерно, тогда как α-клетки, производящие глюкагон, сосредоточены в хвосте поджелудочной железы. В результате отщепления С-пептида в указанных участках появляется инсулин, состоящий из двух цепей: А и В. Г - схема синтеза инсулина



Клеточный механизм секреции инсулина

Панкреатические β-клетки повышают уровень внутриклеточной глюкозы за счет ее входа через GLUT2-транспортер и метаболизируют глюкозу, а также галактозу и маннозу, и каждое это вещество может вызвать секрецию инсулина островками. Другие гексозы (например, 3-O-methylglucose или 2-deoxyglucose), которые транспортируются в β -клетки, но не могут там метаболизироваться, и не стимулируют секрецию инсулина. Некоторые аминокислоты (особенно аргинин и лейцин) и маленькие кетокислоты (α-ketoisocaproate) так же, как *ketohexoses* (фруктоза), могут слабо стимулировать секрецию инсулина. Аминокислоты и кетокислоты не разделяют никакого метаболического пути с гексозами, кроме *окисления через цикл лимонной кислоты.* Эти данные привели к предположению, что АТФ, синтезированный в результате метаболизма этих различных веществ может быть вовлечен в секрецию инсулина. Исходя из этого было предложено 6 ступеней секреции инсулина β-клетками, которые изложены в подрисуночной подписи к рис. 10-30.

Рассмотрим весь процесс более детально. Секрецией инсулина в основном управляет концентрация глюкозы в крови, это означает, что прием пищи стимулирует

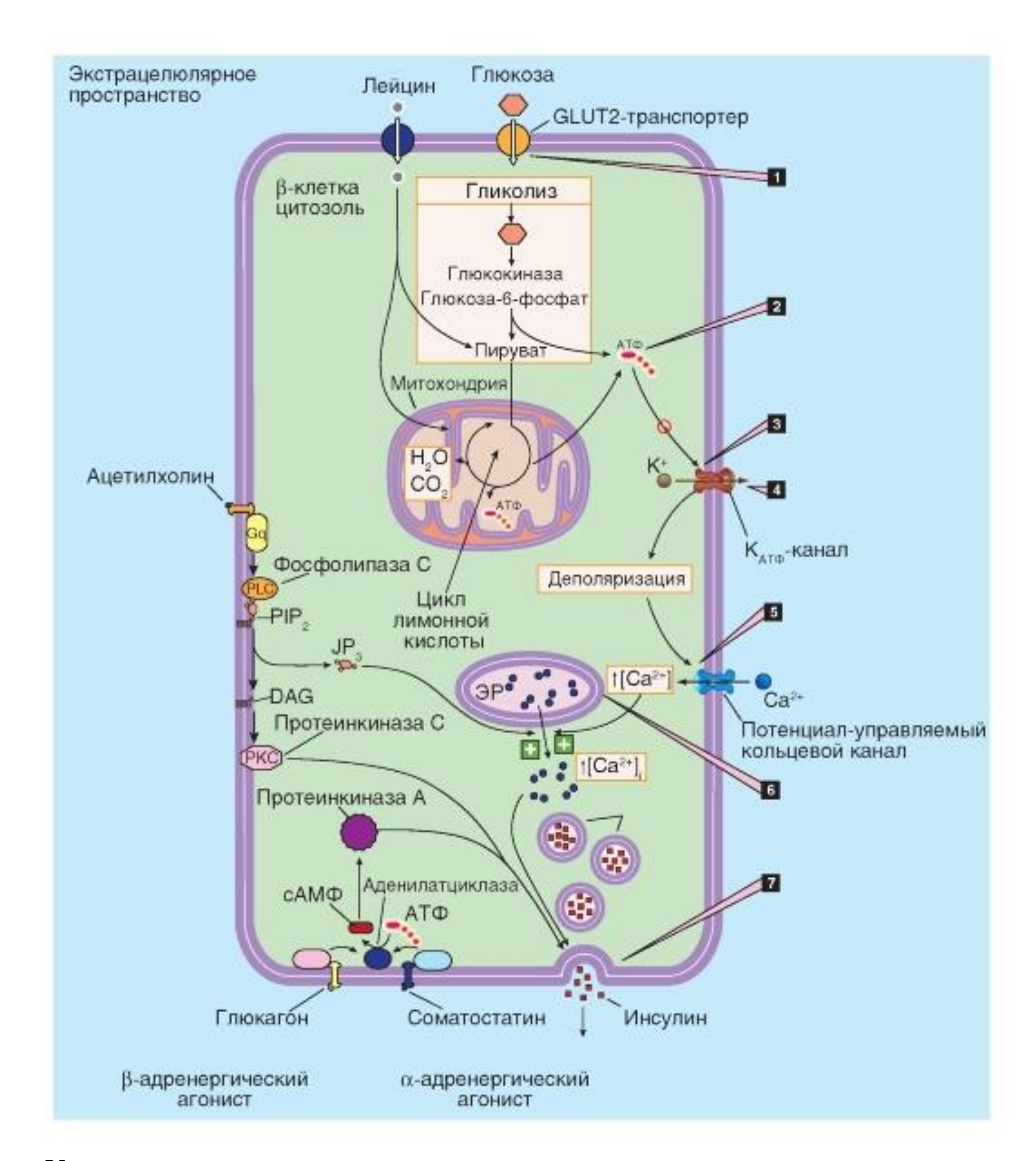
секрецию, а при уменьшении концентрации глюкозы, например во время голодания (пост, диета), выброс тормозится. Обычно инсулин секретируется с интервалом в 15- 20 мин. Такая пульсационная секреция, по-видимому, имеет значение для эффективности инсулина и обеспечивает адекватную функцию инсулиновых рецепторов. После стимуляции секреции инсулина внутривенным введением глюкозы наблюдается двухфазный секреторный ответ. В первой фазе уже в течение минут происходит максимальный выброс инсулина, который через несколько минут опять ослабевает. Примерно через 10 мин наступает вторая фаза с сохраняющейся повышенной секрецией инсулина. Полагают, что за обе фазы отвечают различные запасающие формы инсулина. Возможно также, что ответственными за такую двухфазную секрецию являются разнообразные паракринные и ауторегуляторные механизмы островковых клеток.

Механизм стимуляции секреции инсулина глюкозой или гормонами в значительной степени выяснен (рис. 10-30). Решающим является увеличение концентрации АТФ в результате окисления глюкозы, которая при возрастании концентрации глюкозы в плазме с помощью опосредованного переносчиком транспорта в увеличенном количестве поступает в β-клетки. В результате АТФ- (или от соотношения АТФ/АДФ) зависимый K^+-канал ингибируется и мембрана деполяризуется. Вследствие этого открываются потенциалзависимые Ca^{2+}-каналы, экстраклеточный Ca^{2+} устремляется внутрь и активирует процесс экзоцитоза. Пульсационное высвобождение инсулина является следствием типичного образца разрядки β -клетки «пачками».

Клеточные механизмы действия инсулина очень многообразны и еще не полностью выяснены. Инсулиновый рецептор является тетрадимером и состоит из двух экстраклеточных α-субъединиц со специфическими местами связывания для инсулина и двух β-субъединиц, которые имеют трансмембранную и внутриклеточную части. Рецептор относится к семейству *тирозинкиназных рецепторов* и очень сходен по структуре с соматомедин-С- (IGF-1-)рецептором. β-субъединицы инсулинового рецептора с внутренней стороны клетки содержат большое число тирозинкиназных доменов, которые на первом этапе активируются с помощьюаутофосфорилирования. Эти реакции являются существенными для активации следующих киназ (например фосфатидилинозитол 3-киназы), которые затем индуцируют различные процессы фосфорилирования, с помощью которых в эффекторных клетках происходит активация большинства энзимов, участвующих в обмене веществ. Кроме того, интернализация инсулина вместе со своим рецептором в клетку возможно также имеет значение для экспрессии специфических протеинов.

Рис. 10-30. Механизм секреции инсулина β-клетками.

Повышение уровня внеклеточной глюкозы является триггером для секреции β-клетками инсулина, который происходит в виде семи этапов. (1) Глюкоза входит в клетку через GLUT2 транспортер, работа которого опосредована облегченной диффузией глюкозы в клетку. (2) Увеличение входа глюкозы стимулирует метаболизм глюкозы в клетке и ведет к увеличению $[АТФ]_i$ или $[АТФ]_i$ / $[АДФ]_i$. (3) Увеличение $[АТФ]_i$ или $[АТФ]_i$ / $[АДФ]_i$ ингибирует АТФ-сенситивные K^+-каналы. (4) Ингибирование АТФ-сенситивных K^+-каналов вызывает деполяризацию, т.е. V_m приобретает более положительные значения. (5) Деполяризация активирует потенциал-управляемые Ca^{2+}-каналы мембраны клетки. (6) Активация этих потенциал-управляемых Ca^{2+}-каналов увеличивает вход ионов Ca^{2+} и, таким образом, увеличивает $[Ca^{2+}]_i$, что также вызывает Ca^{2+}-индуцированный Ca^{2+}-релиз из эндоплазматического ретикулума (ЭР). (7) Накопление $[Ca^{2+}]_i$ведет к экзоцитозу и выходу в кровь инсулина, содержащегося в секреторных гранулах



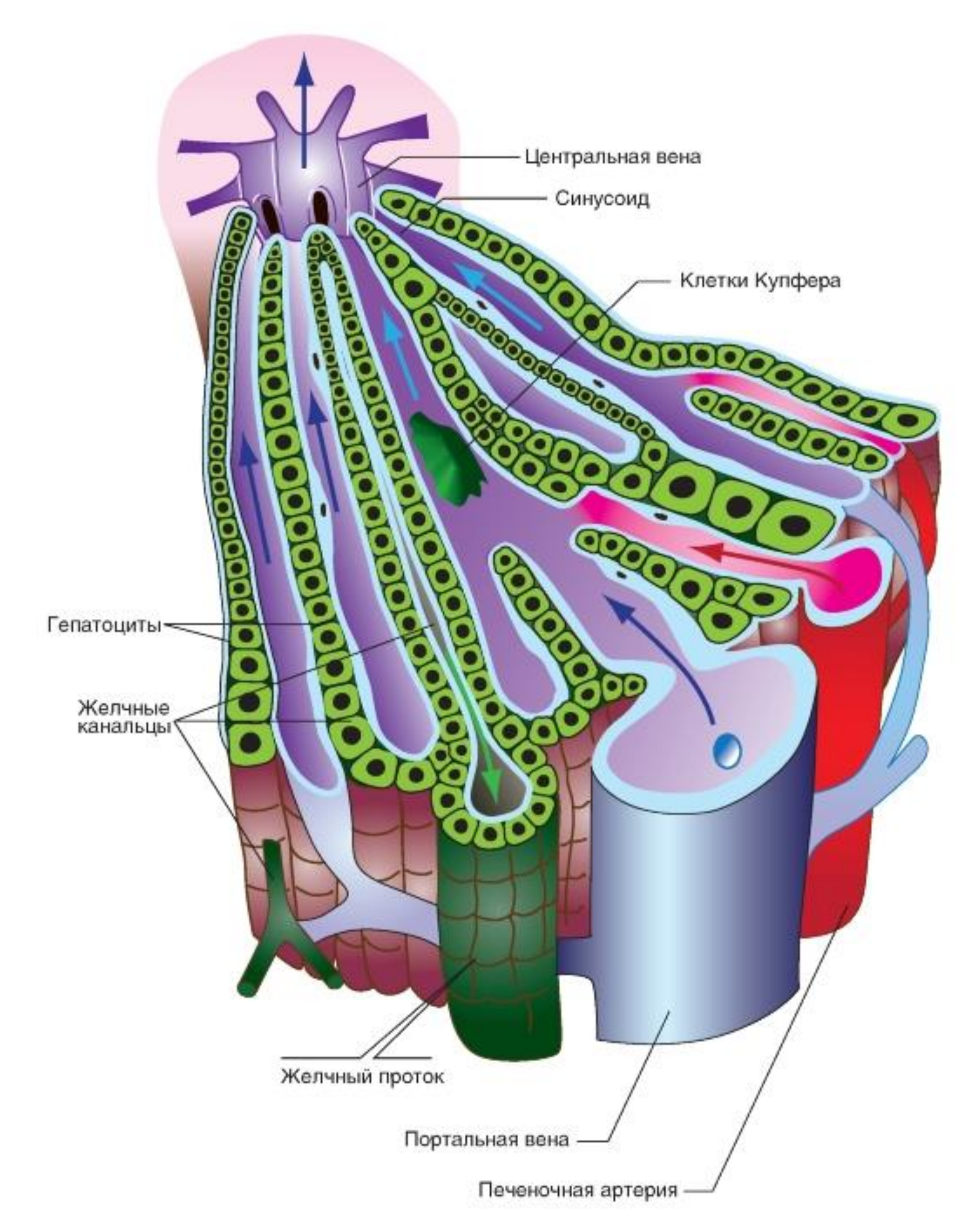
Ультраструктура печени

Ультраструктура печени и желчевыводящих путей показана на рис. 10-31. Желчь выделяется клетками печени в желчные канальцы. Желчные канальцы, сливаясь друг с другом на периферии печеночной дольки, формируют более крупные желчные ходы - перилобулярные желчные проточки, выстланные эпителием и гепатоцитами. Перилобулярные желчные проточки впадают в междольковые желчные протоки, выстланные кубическим эпителием. Анастомозируя между собой и увеличиваясь в размерах, они образуют крупные септальные протоки, окруженные фиброзной тканью портальных трактов и сливающиеся в долевые левый и правый печеночный протоки. На нижней поверхности печени в области поперечной борозды левый и правый печеночный протоки соединяются и формируют общий печеночный проток. Последний, сливаясь с пузырным протоком, впадает в общий желчный проток, открывающийся в просвет двенадцатиперстной кишки в области большого сосочка двенадцатиперстной кишки, или фатерова соска.

Рис. 10-31. Ультраструктура печени.

Печень состоит из *долек* (диаметр 1-1,5 мм), которые на периферии снабжаются ветвями портальной вены*(V.portae)* и печеночной артерии *(A.hepatica)*. Кровь из них

протекает через синусоиды, которые снабжают кровью гепатоциты, и затем попадает в центральную вену. Между гепатоцитами лежат трубкообразные, закрытые сбоку с помощью плотных контактов и не имеющие собственной стенки щели, желчные капилляры или канальцы, *Canaliculi biliferi*. В них выделяется желчь (см. рис. 10-32), которая покидает печень через систему желчных ходов. Содержащий гепатоциты эпителий соответствует концевым отделам обычных экзокринных желез (например, слюнных желез), желчные канальцы - просвету концевого отдела, желчные протоки - выводящим протокам железы, а синусоиды - кровеносным капиллярам. Необычно же то, что синусоиды получают смесь артериальной (богатой O_2) и венозной крови портальной вены (бедной O_2, но богатой питательными и другими веществами, поступающими из кишечника). Клетки Купфера являются макрофагами



Состав и секреция желчи

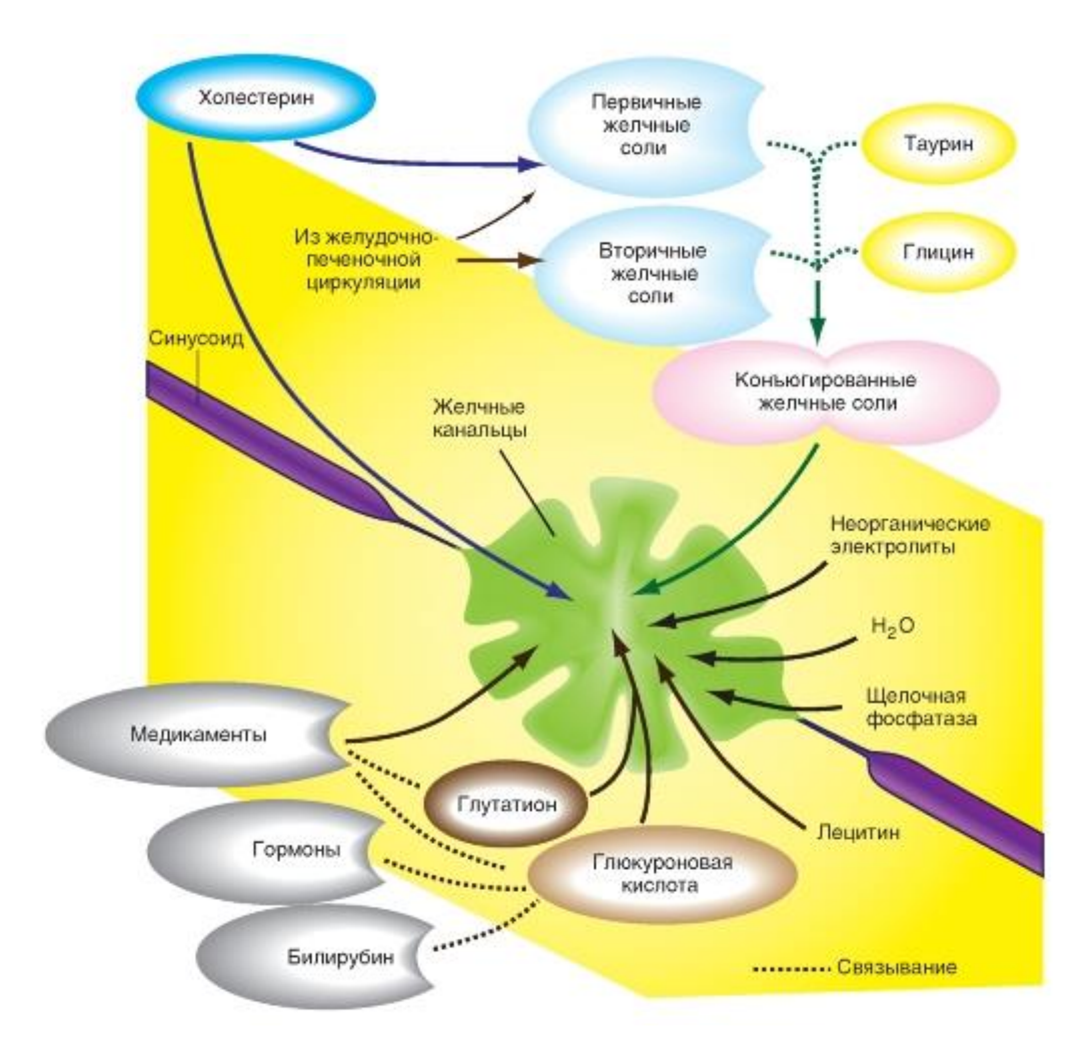
Желчь представляет собой водный раствор различных соединений, обладающий свойствами коллоидного раствора. Основными компонентами желчи являются желчные кислоты (холевая и в небольшом количестве дезоксихолевая), фосфолипиды, желчные пигменты, холестерин. В состав желчи входят также жирные кислоты, белок, бикарбонаты, натрий, калий, кальций, хлор, магний, йод, незначительное количество марганца, а также витамины, гормоны, мочевина, мочевая кислота, ряд ферментов и др. В желчном пузыре концентрация многих компонентов в 5-10 раз выше, чем в печеночной. Однако концентрация ряда компонентов, например натрия, хлора, бикарбонатов, в связи с их всасыванием в желчном пузыре значительно ниже. Альбумин, присутствующий в печеночной желчи, в пузырной вовсе не обнаруживается.

Желчь образуется в гепатоцитах. В гепатоците различают два полюса: васкулярный, осуществляющий с помощью микроворсинок захват веществ извне и введение их в клетку, и билиарный, где происходит выделение веществ из клетки. Микроворсинки билиарного полюса гепатоцита образуют истоки желчных канальцев (капилляров), стенки которых образованы мембранами двух и более смежных гепатоцитов. Образование желчи начинается с секреции гепатоцитами воды, билирубина, желчных кислот, холестерина, фосфолипидов, электролитов и других компонентов. Секретирующий аппарат гепатоцита представлен лизосомами, пластинчатым комплексом, микроворсинками и желчными канальцами. Секреция осуществляется в зоне микроворсинок. Билирубин, желчные кислоты, холестерин и фосфолипиды, главным образом лецитин, выделяются в виде специфического макромолекулярного комплекса - желчной мицеллы. Соотношение этих четырех основных компонентов, достаточно постоянное в норме, обеспечивает растворимость комплекса. Кроме того, малая растворимость холестерина значительно увеличивается в присутствии солей желчных кислот и лецитина.

Физиологическая роль желчи связана главным образом с процессом пищеварения. Наиболее важное значение для пищеварения имеют желчные кислоты, стимулирующие секрецию поджелудочной железы и обладающие эмульгирующим действием на жиры, что необходимо для их переваривания панкреатической липазой. Желчь нейтрализует кислое содержимое желудка, поступающее в двенадцатиперстную кишку. Белки желчи способны связывать пепсин. С желчью экскретируются и чужеродные вещества.

Рис. 10-32. Секреция желчи.

Гепатоциты выделяют электролиты и воду в желчные канальцы. Дополнительно гепатоциты выделяют первичные желчные соли, которые они синтезируют из холестерина, а также вторичные желчные соли и первичные желчные соли, которые они захватывают из синусоидов (кишечно-печеночная рециркуляция). Секреция желчных кислот сопровождается дополнительной секрецией воды. Билирубин, стероидные гормоны, чужеродные вещества и другие вещества связываются с глутатионом или глюкуроновой кислотой, для повышения их растворимости в воде, и в такой конъюгированной форме выделяются в желчь



Синтез желчных солей в печени

Желчь печени содержит желчные соли, холестерин, фосфолипиды (прежде всего фосфатидилхолин = лецитин), стероиды, а также продукты обмена, такие как билирубин, и многие чужеродные вещества. Желчь изотонична плазме крови, а ее электролитный состав похож на электролитный состав плазмы крови. Значение pH желчи нейтральное или слегка щелочное.

Желчные соли представляют собой метаболиты холестерина. Желчные соли захватываются гепатоцитами из крови портальной вены или синтезируются внутриклеточно, после конъюгации с глицином или таурином через апикальную мембрану в желчные канальцы. Желчные соли образуют мицеллы: в желчи - с холестерином и лецитином, а в просвете кишечника - прежде всего с плохо растворимыми продуктами липолиза, для которых необходимой предпосылкой реабсорбции является образование мицелл. При реабсорбции липидов желчные соли снова высвобождаются, реабсорбируются в концевых отделах подвздошной кишки и так вновь попадают в печень: желудочно-печеночный круговорот. В эпителии толстого кишечника желчные соли повышают проницаемость эпителия для воды. Секреция как желчных солей, так и других веществ сопровождается перемещениями воды по осмотическим градиентам. Секреция воды, обусловленная секрецией желчных солей и других веществ, составляет в каждом случае 40% от количества первичной желчи. Оставшиеся 20% воды приходятся на жидкости, выделяемые клетками эпителия желчного протока.

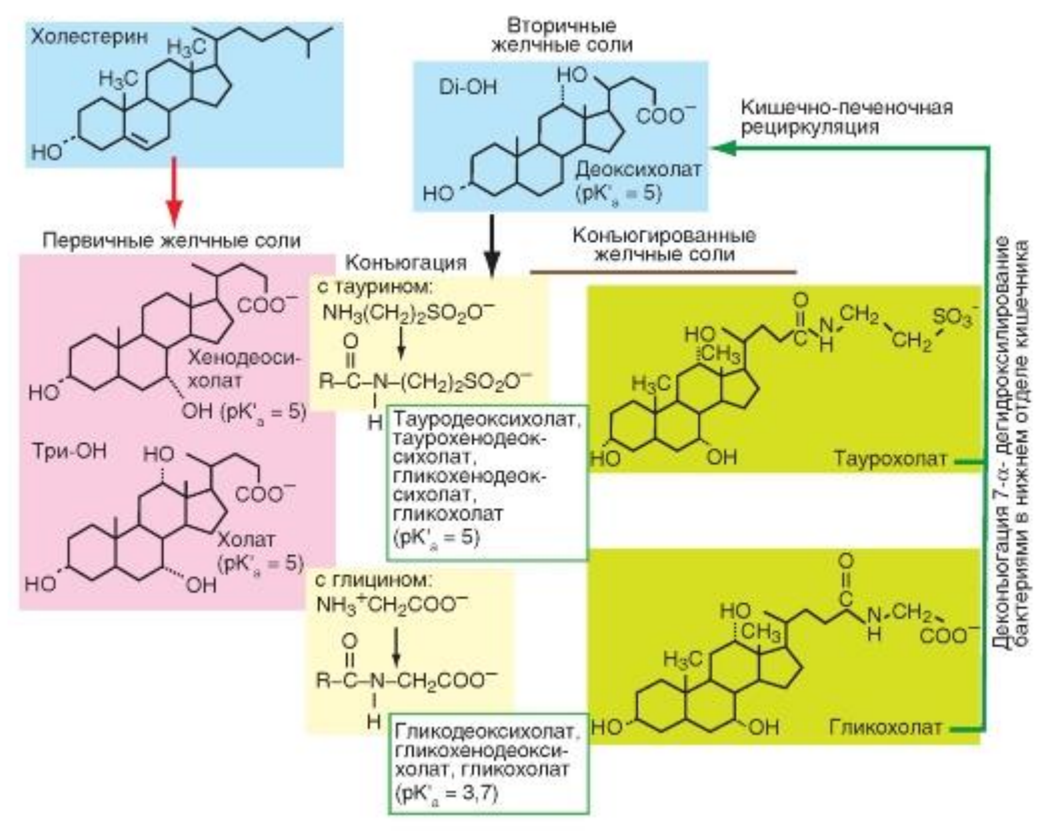
Наиболее распространенные желчные соли - соли *холевой, хеноде(з)оксихолевой, де(з)оксихолевой и литохолевой*желчных кислот. Они захватываются клетками печени из крови синусоида с помощью переносчика NTCP (котранспорт с Na^+) и переносчика OATP (независимый от Na^+ перенос; OATP = Organic Anion-TransportingPolypeptide) и в

гепатоцитах образуют конъюгат с аминокислотой, *глицином или таурином* (рис. 10-33).Коньюгация поляризует молекулу со стороны аминокислоты, что облегчает ее растворимость в воде, тогда как стероидный скелет липофилен, что облегчает взаимодействие с другими липидами. Таким образом конъюгированные желчные соли могут выполнять функцию детергентов (веществ обеспечивающих растворимость) для обычно плохо растворимых липидов: когда концентрация желчных солей в желчи или в просвете тонкого кишечника превышает определенную (так называюмую критическую мицеллярную) величину, они спонтанно образуют с липидами мельчайшие аггрегаты, мицеллы.

Эволюция различных желчных кислот связана с необходимостью удерживать липиды в растворе в широком диапазоне значений pH: при pH = 7 - в желчи, при pH = 1-2 - в приходящем из желудка химусе и при pH = 4-5 - после того как химус смешивается с соком поджелудочной железы. Это возможно благодаря разным pKa′-значениям отдельных желчных кислот (рис. 10-33).

Рис. 10-33. Синтез желчных солей в печени.

Гепатоциты, используя в качестве исходного вещества холестерин, образуют желчные соли, прежде всего хенодеоксихолат и холат. Каждая из этих (первичных) желчных солей может конъюгировать с аминокислотой, прежде всего с таурином или глицином, что снижает pKa'-значение соли с 5 до 1,5 или 3,7 соответственно. Кроме этого часть молекулы, изображенная на рисунке справа, становится гидрофильной (средняя часть рисунка). Из шести различных конъюгированных желчных солей справа показаны оба конъюгата холата с их полными формулами. Конъюгированные желчные соли частично деконъюгируются бактериями в нижнем отделе тонкого кишечника и затем дегидроксилируются у С-атома, таким образом из первичных желчных солей хенодеоксихолата и холата образуются вторичные желчные соли литохолат (не показан на рисунке) и деоксихолат, соответственно. Последние попадают в результате кишечно-печеночной рециркуляции снова в печень и вновь образуют конъюгаты, чтобы после секреции с желчью опять принимать участие в реабсорбции жиров

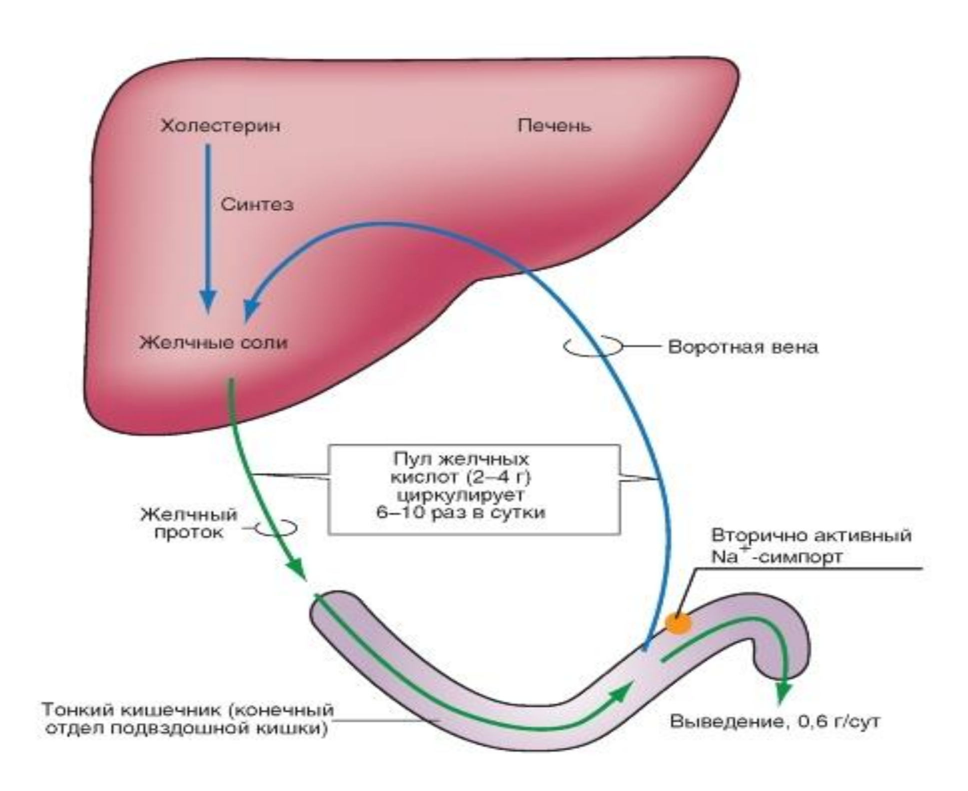


Кишечно-печеночный кругооборот желчных солей

Для переваривания и реабсорбции 100 г жира необходимо около 20 г желчных солей. Тем не менее общее количество желчных солей в организме редко превышает 5 г, и лишь 0,5 г ежедневно синтезируются заново (холат и хенодоксихолат = *первичные желчные соли).* Успешная абсорбция жиров с помощью небольшого количества желчных солей возможна благодаря тому, что в подвздошной кишке 98% выделяемых с желчью желчных солей вновь реабсорбируется по механизму вторичного активного транспорта совместно с Na^+(котранспорт), попадает в кровь портальной вены и возвращается в печень: кишечно-печеночная рециркуляция (рис. 10-34). В среднем данный цикл повторяется для одной молекулы желчной соли до 18 раз, прежде чем она будет потеряна с калом. При этом конъюгированные желчные соли деконъюгируются в нижнем отделе двенадцатиперстной кишки с помощью бактерий и декарбоксилируются, в случае первичных желчных солей (образование *вторичных желчных солей;* см. рис. 10-33). У пациентов, у которых хирургическим путем удалена подвздошная кишка или которые страдают от хронического воспаления кишечника *(Morbus Crohn),* большая часть желчных солей теряется с калом, поэтому нарушается переваривание и всасывание жиров. Стеаторея (жирный стул) и мальабсорбция являются последствиями таких нарушений. Интересно, что небольшой процент желчных солей, который попадает в толстый кишечник, играет важную физиологическую роль: желчные соли взаимодействуют с липидами люминальной клеточной мембраны и повышают ее проницаемость для воды. Если концентрация желчных солей в толстом кишечнике снижается, то уменьшается реабсорбция воды в толстом кишечнике и, как следствие, развивается диарея.

Рис. 10-34. Кишечно-печеночная рециркуляция желчных солей.

Сколько раз за день пул желчных солей циркулирует между кишечником и печенью, зависит от содержания жира в пище. При переваривании нормальной пищи пул желчных солей циркулирует между печенью и кишечником 2 раза за день, при богатой жирами пище циркуляция происходит 5 раз или еще чаще. Поэтому цифры на рисунке дают лишь приблизительное представление



Желчные пигменты

Билирубин образуется в основном при расщеплении гемоглобина. После разрушения состарившихся эритроцитов макрофагами ретикулоэндотелиальной системы от гемоглобина отщепляется кольцо гема, а после разрушения кольца гемоглобин превращается сначала в биливердин и затем в билирубин. Билирубин, в силу своей гидрофобности, переносится плазмой крови в связанном с альбумином состоянии. Из плазмы крови билирубин захватывается клетками печени и связывается с внутриклеточными белками. Затем билирубин образует конъюгаты при участии фермента глюкуронилтрансферазы, превращаясь в водорастворимые моно- и диглюкурониды. Моно- и диглюкурониды с помощью переносчика (MRP2 = cMOAT), работа которого требует затрат энергии АТФ, выделяются в желчный каналец.

Если в желчи повышается содержание плохорастворимого, неконъюгированного билирубина (обычно 1-2% мицеллярного «раствора»), вне зависимости происходит ли это в результате перегрузки глюкуронилтрансферазы (гемолиз, см. ниже), или в результате повреждения печени или бактериальной деконъюгации в желчи, то образуются так называемые пигментные камни (билирубинат кальция и др.).

В норме концентрация билирубина в плазме крови меньше 0,2 ммоль. Если она возрастает до значения превышающего 0,3-0,5 ммоль, то плазма крови выглядит желтой и соединительная ткань (сначала склера, а затем и кожа) окрашиваются в желтый цвет, т.е. такое повышение концентрации билирубина приводит кжелтухе (иктерус).

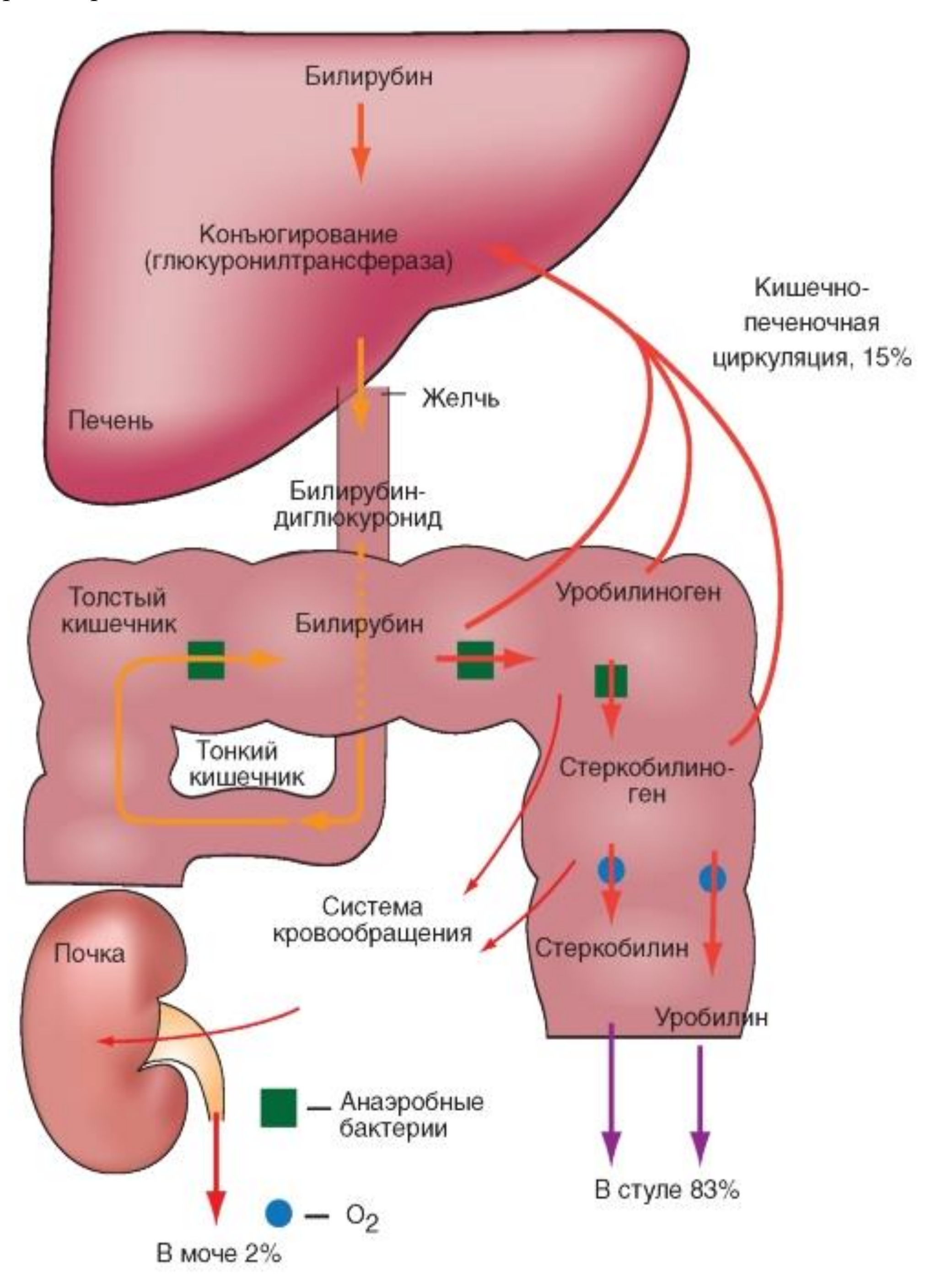
Высокая концентрация билирубина в крови может иметь несколько причин: (1) Массовая гибель эритроцитов по любым причинам, даже при нормальной функции печени повышает в плазме крови концентрацию неконъюгированного («косвенного») билирубина: гемолитическая желтуха. (2) Дефект фермента глюкуронилтрансферазы также приводит к увеличению количества неконъюгированного билирубина в плазме крови: гепатоцеллюлярная (гепатическая) желтуха. (3) Постгепатитная желтухавозникает, когда происходит закупорка желчных путей. Это может происходить как в печени (холостаз), так и за ее пределами (в результате возникновения опухоли или камня в *Ductus choleodochus):* механическая желтуха.Желчь скапливается выше места закупорки; она выдавливается вместе с конъюгированным билирубином из желчных канальцев через десмосомы во внеклеточное пространство, которое связано с синусом печени и, таким образом, с венами печени.

Билирубин и его метаболиты реабсорбируются в кишечнике (около 15% от выделяемого количества), однако лишь после того как от них отщепляется (анаэробными бактериями кишечника) глюкуроновая кислота (рис. 10-35). Свободный билирубин превращается бактериями в уробилиноген и стеркобилиноген (оба бесцветны). Они окисляются до (окрашенных, желто-оранжевых) конечных продуктов уробилина и стеркобилина,соответственно. Небольшая часть этих веществ попадает в кровь системы кровообращения (прежде всего уробилиноген) и после клубочковой фильтрации в почке оказывается в моче, придавая ей характерный желтоватый цвет. В тоже время оставшиеся в кале конечные продукты, уробилин и стеркобилин, окрашивают его в коричневый цвет. При быстром прохождении по кишечнику неизменившийся билирубин окрашивает каловые массы в желтоватый цвет. Когда же в каловых массах, как при холостазии или закупорке желчного протока не обнаруживается ни билирубин, ни продукты его распада, то следствием этого является серый цвет кала.

Рис. 10-35. Выведение билирубина.

В день выводится до 230 мг билирубина, который образуется в результате расщепления гемоглобина. В плазме крови билирубин связан с альбумином. В клетках

печени при участии глюкуронтрансферазы билирубин образует конъюгат с глюкуроновой кислотой. Такой конъюгированный, значительно лучше растворимый в воде билирубин выделяется в желчь и с ней попадает в толстый кишечник. Там бактерии расщепляют конъюгат и превращают свободный билирубин в уробилиноген и стеркобилиноген, из которых в результате окисления образуются уробилин и стеркобилин, придающие стулу коричневый цвет. Около 85% билирубина и его метаболитов выводится со стулом, около 15% вновь реабсорбируется (кишечно-печеночная циркуляция), 2% попадает через систему кровообращения в почки и выводится с мочой



Заключение

Мы наконец завершили достаточно большую работу, в которой кроме нас принял участие ряд компетентных специалистов, фамилии и должности которых представлены в списке научных редакторов к первому и ко второму тому, и мы беспредельно признательны им за их вклад в создание Атласа. Мы также благодарны рецензентам - профессору А.А. Каменскому (заведующему кафедрой физиологии человека и животных биологического факультета ГОУ ВПО МГУ им. М.В. Ломоносова) и профессору И.Г. Козлову (заведующему кафедрой фармакологии ГОУ ВПО РГМУ) за конструктивные обоснованные предложения, особенно связанные с расширением информационного содержания отдельных глав и частыми дискуссиями по компоновке материала.

При работе над Атласом мы ориентировались на лучшие зарубежные учебные издания и дополнительную научную литературу, однако чтобы сделать материал, изложенный в двух изданных книгах, унифицированным и доступным для понимания студенческой молодежью, мы представили часть известных и общепринятых рисунков в несколько упрощенной форме. Кроме того, короткий доступный текст описания механизмов, показанных на рисунках, адаптирован к знаниям студентов российских медицинских и биологических вузов. Мы ограничили это издание двумя томами и 10 основными главами, содержание которых представлено в большинстве программ по физиологии. Заметим, что содержание второго тома определяется научными концепциями 2010 года. Мы отдаем себе отчет в позитивной тенденции развития высшего образования в России, в том числе дисциплины «Физиология», и в качестве основной цели ставим приведение программы по физиологии к международным требованиям (что, впрочем, соответствует требованию президента, правительства и соответствующих министерств).

Атлас предназначен студентам медицинских вузов. Также, безусловно, поможет молодым специалистам - как теоретикам медицины, так и клиницистам, специализирующимся в различных областях практического здравоохранения и медицинской науки.

Мы будем бесконечно благодарны всем, кто сочтет возможным высказать свое мнение относительно предлагаемого издания, сделать замечания и конструктивные предложения, указать на неизбежные в первом издании опечатки и прислать свое мнение по почте на адрес кафедры фундаментальной и прикладной физиологии ГОУ ВПО РГМУ на имя авторов Атласа.

С уважением к читателям А.Г. Камкин и И.С. Киселева